4312 Nr. 4

Lane Medical Library

Ueber die phagocytäre Rolle der Riesenzellen bei Tuberculose.

Hierzu 1 Tafel.

Aus dem hygienischen Institute der Universität Jena.

Inaugural-Dissertation

der medicinischen Facultät zu Jena

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

A. Welcker,

approb. Arzt und Assistenten am hygienischen Institute.

Jena.

Gustav Fischer.

1895.

Ueber die phagocytäre Rolle der Riesenzellen bei Tuberculose.

Hierzu 1 Tafel.

Aus dem hygienischen Institute der Universität Jena.

Inaugural-Dissertation

der medicinischen Facultät zu Jena

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

A. Welcker,

approb. Arzt und Assistenten am hygienischen Institute.

Jena.

Gustav Fischer.

1895.

Genehmigt von der medicinischen Facultät der Universität Jena auf Antrag des Herrn Hofrath Prof. **Dr. Gärtner.**

Jena, den 12. December 1895.

Geh. Hofrath Prof. **Dr. W. Müller**
d. Z. Dekan.

Seinem hochverehrten Lehrer und Chef

Herrn Hofrath Prof. Dr. Gärtner

als Zeichen seiner Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153320_0096

Die Untersuchungen über die Natur und Bedeutung der unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen, besonders aber bei der Tuberkulose oft in grosser Anzahl auftretenden Riesenzellen haben durchaus nicht übereinstimmende Resultate ergeben. Vornehmlich beziehen sich die Differenzen der von den verschiedenen Forschern vertretenen Ansichten auf die Lebensfähigkeit resp. Entwicklungsfähigkeit dieser eigenthümlichen, früher sogar als specifisch für tuberkulöse Processe gehaltenen, zelligen Gebilde. Von einigen Autoren wird eine solche ganz in Abrede gestellt und die Anschauung vertreten, dass die Riesenzellen nur confluirte Zellenconglomerate sind, welche eine regressive Metamorphose erleiden. Ja, einzelne Untersucher halten die als Riesenzellen bezeichneten Formationen überhaupt nicht für Zellen, sondern für Querschnitte von Blut- resp. Lymphgefässen, deren Inhalt geronnen sein soll.

Gegenüber diesen Ansichten betrachtet die Mehrzahl der neueren Untersucher die Riesenzellen als wirkliche, lebendige und entwicklungsfähige Zellen. Aber auch unter den Vertretern dieser Richtung sind die Meinungen über den Grad der Lebensfähigkeit und die Bethätigung derselben noch sehr voneinander abweichend und stehen sich hinsichtlich dieser Frage hauptsächlich die zuerst von Weigert begründete Anschauung und die besonders von Metschnikoff und seinen Schülern verfochtene gegenüber.

Weigert [1]) stellt sich in seiner Arbeit „Zur Theorie der tuberkulösen Riesenzellen“ auf den Standpunkt, dass es sich bei der Riesen-

[1]) Deutsche medic. Wochenschrift, 1885, S. 599.

zellenbildung um eine partielle Necrose von in Wucherung begriffenen Zellen handelt. Der durch die Anwesenheit eines Tuberkelbacillus im Innern der Zelle gegebene Reiz vermag wohl noch eine Theilung des Kernes resp. der Kerne herbeizuführen, eine Theilung des Protoplasmas ist aber nicht mehr möglich, da dasselbe durch die Wirkung des Bacillus sich im Zustand der Necrose befindet. Die in der Riesenzelle vorhandenen Tuberkelbacillen liegen deshalb auch in der Nähe der Kerne, der kernlose Abschnitt ist bacillenarm oder bacillenlos, weil der Nährboden des nekrotischen Theiles erschöpft ist.

Dieser Deutung der merkwürdigen Anordnung der Kerne und Bacillen innerhalb der Riesenzellen schliesst sich auch Baumgarten [1]) vollständig an.

Beiden Forschern gegenüber ist in neuerer Zeit vor allem Metschnikoff lebhaft dafür eingetreten, dass die Riesenzellen eine beträchtliche Lebensfähigkeit und aktive Thätigkeit besitzen, welche gegen die Tuberkelbacillen gerichtet ist. Während er in seinen früheren Untersuchungen seine Theorie, dass die Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Infektionserreger auf der Fähigkeit der Mesodermzellen desselben beruhe, die krankheitserregenden Bakterien in sich aufzunehmen und zu vernichten, durch die Beobachtung zu beweisen suchte, dass dieses Vermögen der von ihm als Phagocyten bezeichneten Zellen in hervorragendem Maasse denjenigen Thierarten zukomme, welche gegen bestimmte Infectionen entweder eine angeborene oder erworbene Immunität besitzen, stellte er 1888 in seinen Mittheilungen über die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen [2]) auch eine direkte Beziehung zwischen der Dauer und dem Verlauf der Tuberkulose, deren gewöhnlicher Ausgang eine wirksame Thätigkeit der Körperzellen nicht erwarten lässt, und einer hauptsächlich durch die Riesenzellen geleisteten Phagocytose auf.

Schon in verschiedenen, diesen Untersuchungen vorausgehenden Publikationen, welche ebenfalls die Phagocytenfrage betrafen, hatte Metschnikoff einen Befund, welchen Koch in seiner berühmten Arbeit über die Aetiologie der Tuberkulose bezüglich des tinctoriellen Verhaltens der Tuberkelbacillen in Riesenzellen erhoben hatte, im Sinne der Phagocytose gedeutet. Koch [3]) traf „nicht selten in einer Riesenzelle einen Bacillus, welcher nicht mehr so intensiv gefärbt wird, wie andere Bacillen in benachbarten Riesenzellen“, auch sah er „solche Fälle, in denen die Riesenzelle einen dunkel und kräftig gefärbten Bacillus und daneben einen zweiten sehr blassen Bacillus enthielt, welcher ohne besondere Aufmerksamkeit übersehen wäre“, ferner „bisweilen

[1]) Lehrbuch der patholog. Mykologie, 1890, S. 574.
[2]) Virch. Arch., Bd. 113, S. 63.
[3]) Mittheilungen a. d. kaiserl. Gesundheitsamt, II, S. 21.

sporenhaltige Bacillen im Innern von Riesenzellen", und schliesst daraus, „dass die Riesenzelle ein ziemlich dauerhaftes Gebilde ist, dass dagegen die Bacillen gewöhnlich eine geringere Lebensdauer besitzen und sich nur dadurch längere Zeit in den Riesenzellen erhalten können, dass einer absterbenden Generation immer eine neue folgt. Mitunter kommen sie dann im Innern der Riesenzelle zur Sporenbildung und hinterlassen in diesem Falle nach ihrem Verschwinden die Keime für eine spätere Nachkommenschaft. Oft genug scheint aber auch die Vegetation der Bacillen in der Zelle abzusterben und die leere Riesenzelle bleibt dann als ein Merkmal des früheren Vorhandenseins der Bacillen zurück."

Seine eigenen Beobachtungen über die Thätigkeit der Riesenzellen gegenüber den Tuberkelbacillen, welche die Deutung der Koch'schen Befunde im Sinne seiner Phagocytenlehre rechtfertigen sollten, stellte Metschnikoff an Zieselmäusen (Spermophilus guttatus) an, welche, wie er fand, einer Infection selbst mit grösseren Mengen von Tuberkelbacillen aussergewöhnlich lange Zeit Widerstand entgegensetzten.

Als Ursache dieses auffallenden Verhaltens betrachtet er die Wirkung, welche die hauptsächlich in der vergrösserten Leber, der Milz und den Lymphdrüsen „massenhaft" auftretenden Riesenzellen auf die Bacillen ausüben und die nach ihm darin bestehen soll, dass die Riesenzellen vermittelst feiner, von ihm als beweglich angenommener Protoplasmafortsätze die Bacillen auffangen und sie in ihrem Innern schliesslich zu merkwürdigen „wurstförmigen" Körpern verwandeln, welche in ihrem Endstadium von der früheren Gestalt der Bacillen gar nichts mehr behalten und zu gelblichen Schollen verändert werden.

Auch bei den für Tuberkulose so sehr empfänglichen Kaninchen stellte Metschnikoff ein ähnliches Verhalten der Bacillen unter dem vernichtenden Einfluss der Riesenzellen fest wie beim Ziesel und es lieferten ihm besonders tuberkulöse Halsdrüsen eines nach Einspritzung einer Tuberkelbacillenkultur in die vordere Augenkammer zu Grunde gegangenen Kaninchens correspondirende Bilder.

Zu wesentlich denselben Resultaten gelangte Stschastny[1]), der unter der Leitung von Hueppe arbeitete, an eben demselben Material, welches Metschnikoff zu seiner Arbeit benutzte. Auch er hält die Riesenzellen bei den Zieseln für „gesunde, besonders leistungsfähige und dauerhafte Gebilde" und beobachtete, dass die Zellen dieselben degenerativen Erscheinungen, welche Metschnikoff beschrieben hatte, an den in ihrem Leibe eingeschlossenen Tuberkelbacillen hervorrufen, dass sie „in der Regel über die Bacillen siegen".

Auch noch an einem andern Untersuchungsobjekt, der Tuberkulose der Mandeln und der Epiglottis beim Menschen[2]) fand dieser Autor

[1]) Virch. Arch., Bd. 115, S. 108.
[2]) Annales de l'Institut Pasteur, III, 1889, S. 224.

seine Ansicht über die phagocytäre Thätigkeit der Riesenzellen bestätigt. Während eine Zerstörung der Riesenzellen durch die Bacillen ein sehr seltener Befund war, fand sich manchmal im Innern derselben eine rothe bis blaue Färbung der Bacillen, welche Stschastny als Degenerationszeichen betrachtete.

Eine weitere Stütze erhielt die Auffassung Metschnikoff's durch die Arbeiten von Soudakewitsch, über Riesenzellen und elastische Fasern [1]) und über Lepra. Soudakewitsch konnte in den Riesenzellen beim Lupus und in Knoten der Pascha-Churda elastische Fasern beobachten, welche durch den Einfluss der Zelle sowohl in ihrem Verhalten gegen Farbstoffe als auch in ihrer Gestalt gegenüber normalen elastischen Fasern sehr deutliche Veränderungen aufwiesen und führte dieselben auf die verdauende Energie der Riesenzellen zurück, ebenso wie eine bei Lepra allerdings selten bemerkte Umwandlung von Bacillenmassen im Innern der Riesenzellen zu „glasartigen Klumpen".

Von deutschen Autoren schliesst sich den Metschnikoff'schen Ausführungen und Gründen wohl nur Klebs [2]) vollständig an und hält die Riesenzellen mit ihm „für eine besondere, dem Schutze des Organismus dienende Gewebsformation". Sie kommen nach Klebs bei manchen Thieren, so den Rindern und dem Ziesel ganz besonders häufig vor und „gehören diese zu denjenigen Thierarten, bei denen die Tuberkulose entweder langsam verläuft oder sogar sich in der Regel spontan zurückbildet".

Auf der anderen Seite haben vor allem Weigert und Baumgarten sich gegen die Deutung der Tuberkelriesenzellen als activer und sehr leistungsfähiger Phagocyten ausgesprochen und die von Metschnikoff angeführten Gründe für durchaus nicht beweiskräftig gehalten.

Weigert [3]) besonders unterzieht die Metschnikoff'schen Untersuchungen über die Tuberkelriesenzellen einer eingehenden Besprechung. Er hält eine Vernichtung der Tuberkelbacillen nur innerhalb der Zellen für durchaus fraglich und lässt vielmehr die Möglichkeit bestehen, dass die wurstförmigen Massen entweder eigenthümlich abgestorbenes Zellprotoplasma oder Veränderungen an Bacillen sind, welche schon aus anderen Gründen abgestorben waren. Bezüglich der Riesenzellenbildung hebt er seine Ansicht, dass es sich dabei um einen partiellen Zelltod handelt, wie er schon früher dargelegt hatte, gegenüber den Metschnikoff'schen Ausführungen wieder besonders hervor, indem er zugleich eine Beobachtung Chabry's als eine neue experimentelle Bestätigung dafür anführt, dass die Bildung von Riesenzellen überhaupt durch eine Schädigung des Zellprotoplasmas herbeigeführt werde.

---

[1]) Virch. Arch., Bd. 115, S. 264.
[2]) Die allgemeine Pathologie, 1889, II, S. 575.
[3]) Fortschritte der Medicin, 1888, S. 809.

Baumgarten nahm bei seinen Untersuchungen über Tuberkulose von regressiven Metamorphosen der in die Riesenzellen eingeschlossenen Bacillen „nicht die geringste Andeutung jemals“ wahr. Er [1]) führt die verschiedenen Resultate von seinen und Metschnikoff's Beobachtungen auf den Umstand zurück, dass Metschnikoff bei seinen Versuchen nur künstliche Culturen, die häufig Absterbeerscheinungen darbieten, verwendete und dann auf eine mangelhafte Proliferationsenergie der Bacillen infolge der relativ ungünstigen Ernährungsbedingungen, welche das Zieselgewebe für dieselben bietet.

Angesichts dieser verschiedenen, einander widersprechenden Anschauungen über die Bedeutung der Riesenzellen bei der Tuberkulose veranlasste mich Herr Hofrath Gärtner, eine Nachprüfung der von Metschnikoff und Stschastny angestellten Beobachtungen mit Berücksichtigung der von ihren Gegnern geltend gemachten Einwände vorzunehmen.

Als Material standen mir zunächst die in Spiritus aufbewahrten Organe von 7 Zieseln zur Verfügung, welche früher im Institut mit Tuberkelbacillen geimpft worden waren und auffallenderweise verhältnissmässig kurze Zeit nach der Impfung eingegangen waren. Indessen gewährten die aus diesem Material angefertigten Präparate wegen der unzweckmässigen Conservirung keinen genügend klaren Einblick in den sich abspielenden Process.

Ich verschaffte mir deshalb neue Zieselmäuse, impfte dieselben mit Tuberkelbacillen und versuchte dann sowohl durch Untersuchung aus den gut fixirten Organen hergestellter Schnittpräparate als auch in passenden Fällen durch Beobachtung ganz frischer, dem eben getödteten Thier entnommener Organtheilchen bei Körpertemperatur einen näheren Aufschluss über die Beziehungen der Tuberkelbacillen zu den Riesenzellen und über die vitale Energie der letzteren zu gewinnen.

Als Vergleichsobject zog ich theils solches tuberkulöses Material zur Untersuchung heran, welches erfahrungsgemäss viele Riesenzellen enthält — zwei excidirte Lupushautstückchen, Mesenterialdrüsen einer perlsüchtigen Kuh, Milz eines perlsüchtigen Bullen —, theils solches von künstlich inficirten Thieren, bei welchen die Krankheit zufälligerweise oder infolge der Infectionsmethode einen längeren Verlauf genommen hatte und deshalb die Entfaltung einer phagocytären Thätigkeit von Seiten der Zellen noch am ersten erwartet werden konnte — Organe von 4 Kaninchen, 4 weissen Mäusen, 2 Meerschweinchen.

Was die zu den Experimenten verwendeten Zieselmäuse anbetrifft, so waren dieselben aus verschiedenen Gegenden bezogen, aus Pressburg, aus dem früher von Metschnikoff geleiteten bakteriologischen Institut in Odessa, aus Breslau (die grössere Anzahl). Sämmtliche aus diesen

[1]) Baumgarten's Jahresbericht, 1888, S. 181.

Bezugsquellen stammenden Thiere zeigten weder in der Gestalt noch in der Farbe Abweichungen voneinander, welche auf eine Verschiedenheit der Rasse hindeuteten, und es stimmt meine Annahme, gleichartige Thiere zu den Versuchen gebraucht zu haben, auch gut mit der Thatsache überein, dass sich dieselben gegen die Uebertragung von Tuberkelbacillen ganz gleich verhielten.

Als Impfmaterial, welches in die Bauchhöhle und in wenigen Fällen subcutan injicirt wurde, dienten sowohl Aufschwemmungen von Tuberkelbacillenculturen, die auf Glycerinagar gezüchtet waren, als auch Organe (Lunge und Leber) von tuberkulösen Thieren. Diese wurden, nachdem ihr ungefährer Gehalt an Tuberkelbacillen festgestellt war, fein verrieben und, mit sterilisirtem Wasser vermengt, eingespritzt.

Durch die letztere Impfmethode sollte die von Baumgarten ausgesprochene Vermuthung geprüft werden, dass die von Metschnikoff beim Ziesel erhaltenen Resultate auf der Impfung von Reinculturen beruhten, welche bezüglich der Virulenz der Bacillen den in Tuberkeln tuberkulöser Thiere befindlichen nachständen.

Im Gegensatz zu Metschnikoff's Angaben über die Lebensdauer der inficirten Ziesel konnte ich zunächst die auffallende Thatsache constatiren, dass dieselben regelmässig schon in kurzer Zeit nach der Impfung zu Grunde gingen, auch wenn die Uebertragung der Tuberkulose nur durch geringe Bacillenmengen erfolgt war. Von den 16 geimpften Zieseln waren nach 27 Tagen 12 gestorben. (Einige [4] wurden getödtet, da sie sich kaum noch bewegen konnten.)

Bei dem Thier, welches am längsten aushielt, waren 44 Tage seit der Impfung verflossen. Dasselbe wurde wegen starker Abmagerung und der Unfähigkeit, sich zu bewegen, getödtet.

Wie schon oben erwähnt, waren auch die 7 in früherer Zeit (1890) im Institut geimpften Ziesel, an deren Untersuchung ich zuerst herangetreten war, schon verhältnissmässig bald nach der Infection mit Tuberkelbacillen zu Grunde gegangen. Nach dem Protocoll waren 4 nach 27 Tagen todt, 2 lebten 40, einer 63 Tage.

Bei allen Thieren entwickelte sich das Krankheitsbild immer in derselben Weise. Die ersten 14 Tage nach der Impfung zeigten die Ziesel sich munter wie vorher, dann trat verminderte Fresslust ein und die Thiere magerten immer mehr ab; die Abmagerung machte sich einmal schon nach 16 Tagen in auffallender Weise bemerkbar. Schliesslich konnten sie sich kaum mehr fortbewegen und gingen gewöhnlich dann bald ein.

Ob Reinculturen oder verriebene tuberkulöse Organe zur Verwendung gelangten, schien auf den Verlauf der Tuberkulose ohne grössere Bedeutung zu sein, dagegen ist wohl der Menge der in der Injectionsmasse vorhandenen Bacillen ein Einfluss auf die Dauer der Krankheit beizumessen. In dieser Beziehung ist zu erwähnen, dass von

5 zu gleicher Zeit mit derselben Menge der verriebenen Lunge einer tuberkulösen Maus, welche nur eine mässige Anzahl Bacillen im Präparat zeigte, geimpften Zieseln 3 erst nach 5—6 Wochen starben, während die mit geringen Mengen von Reincultur geimpften meist in 3—4 Wochen eingingen.

Die zu gleicher Zeit mit derselben Reincultur wie die Ziesel geimpften Thiere (Meerschweinchen, Kaninchen, weisse Mäuse) blieben bedeutend längere Zeit leben. Insbesondere zeigten die weissen Mäuse noch nach Monaten äusserlich keine Anzeichen davon, dass eine Infection mit Tuberkelbacillen stattgefunden hatte.

Die Obduction der gestorbenen oder getödteten Ziesel ergab eine Vergrösserung der Milz, Leber und Lymphdrüsen. Das Netz war mit seinen vergrösserten Lymphdrüsen zu einem dicken Wulst zusammengerollt. Im Anfangsstadium des Processes konnte es wieder auseinandergezogen werden, später war es aber in eine feste, harte Masse umgewandelt. Typische Tuberkel waren schon makroskopisch, was ich im Gegensatz zu Metschnikoff hervorheben muss, deutlich sichtbar, am klarsten bisweilen in der Lunge, im Zwerchfell und auf der Darmserosa.

Nach Injection von Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle wurde häufig an der Impfstelle der Bauchwand (bei 16 Thieren 6 Mal) die Bildung grösserer, käsige Massen enthaltender Abscesse beobachtet, die unter der infiltrirten, hart anzufühlenden Haut lagen.

Auch die mikroskopische Untersuchung der Organe dieser Zieselmäuse lieferte in mancher Beziehung von den Metschnikoff'schen Schilderungen abweichende Bilder. Um das Resultat derselben kurz hier schon vorauszuschicken, zeigte sich an den tuberkulös veränderten Geweben der verschiedenen Organe eine durch die Tuberkelbacillen angeregte Neubildung von Zellen, welche zu der bekannten Formation des Tuberkels führte. Ich konnte aber auch das auf die Proliferation der Zellen folgende Stadium der regressiven Veränderungen an den Tuberkelzellen bemerken, welches Metschnikoff bei seinen Zieseln nicht beobachtete.

Dieser Process trat unter dem Einfluss der wuchernden Tuberkelbacillen in verschiedener Ausdehnung auf, betraf zunächst das Netz und die Drüsen desselben, dann auch Milz und Leber.

Was die von Metschnikoff beschriebenen eigenthümlichen gelben, wurstförmigen Körper anlangt, welche das Endproduct einer durch die Thätigkeit der Riesenzellen herbeigeführten Umwandlung der Tuberkelbacillen repräsentiren sollten, so befand ich mich insofern mit ihm in Uebereinstimmung, als ich gleichfalls, wenn auch in viel geringerer Menge, als ich nach den Angaben Metschnikoff's erwartet hatte, dieselben in den tuberkulösen Organen, besonders der Milz und Leber, auffand.

Immerhin war doch das Bild, welches ich mir auf Grund meiner

Präparate über die Entwicklung, den Verlauf und schliesslichen Ausgang der bei den Zieseln erzeugten Impftuberkulose machen musste, von dem, welches METSCHNIKOFF entworfen hatte, sehr verschieden. Dort eine ausserordentliche Widerstandsfähigkeit der Versuchsthiere gegen das inficirende Agens und ihr entsprechend ein kräftiger Kampf der Zellen mit den Bacillen, hier eine ganz auffällige Empfänglichkeit der Thiere (mindestens derjenigen der Meerschweinchen, der Versuchsthiere *κατ' ἐξοχήν* für Tuberkulose, gleich) und mikroskopisch eine durch die starke Wucherung der Bacillen hervorgerufene Nekrose der Zellen.

Es hätte nahegelegen, für die Differenz der Befunde eine Verschiedenheit der für die Versuche verwendeten Zieselarten anzunehmen, da jedoch, wie ich schon erwähnte, meine Versuchsthiere aus verschiedenen Gegenden stammten und ein Theil (4) aus Odessa, wo METSCHNIKOFF seiner Zeit die Untersuchungen angestellt hatte, bezogen war, so ist diese Vermuthung hinfällig.

Ceteris paribus musste man dann an einen Unterschied der benutzten Tuberkelbacillenculturen denken.

Hier bot schon die Arbeit METSCHNIKOFF's verschiedene Anhaltspunkte, welche deutlich darauf hinwiesen, dass derselbe eine in morphologischer und biologischer Beziehung von den Culturen der menschlichen Tuberkulose differirende Cultur in den Händen gehabt hat. Seine Tuberkelbakterien wuchsen, wenn auch langsamer, aber doch charakteristisch genug bei 42—44° (wobei sie allerdings beträchtlich abgeschwächt wurden), und zeigten sehr merkwürdige Gestaltsveränderungen, Verlängerungen der Bacillen, Knospenbildungen, deutliche Verzweigungen und kolbenförmige Auftreibungen der Enden, nach längerem Wachsthum der Colonieen, besonders aber bei fortgesetzter Cultur unter höheren Temperaturen (43,6° C.).

Aehnliche Formvariationen, welche nach METSCHNIKOFF zu den sogenannten Involutionsformen zu rechnen sind, beschreibt und zeichnet ANGELO MAFFUCCI in seiner Arbeit über die Hühnertuberkulose [1]) aus Culturen dieser Tuberkulose, welche längere Zeit (2 Monate) bei 45° gehalten worden waren. In Culturen, welche sich bei 43° entwickelt hatten, fand er auch nach 3 Monaten keine kolbenförmigen Bacillen, sondern nur immer kleine, aber granulöse und farblose Exemplare. Da er die eigenthümlichen kolbenförmigen und verzweigten Formen nie bei der Säugethiertuberkulose beobachtete und auch die Cultur der Säugethiertuberkulose ihm nie bei 42° gelang, bei welcher Temperatur die Hühnertuberkulose gut wuchs, so sprach er sich dahin aus, dass METSCHNIKOFF nicht mit einer Cultur von Säugethiertuberkulose, sondern mit einer solchen von Hühnertuberkulose gearbeitet hätte. Eigene vergleichende Untersuchungen, welche ich hinsichtlich der Entwicklungsfähigkeit der Culturen

[1]) Zeitschrift für Hygiene u. Infectionskrankheiten, XI, 1892.

von Säugethiertuberkulose und Hühnertuberkulose bei einer Temperatur von 42,6 ° C. anstellte, bestätigten im Grossen und Ganzen die Angaben Maffucci's, wie aus den folgenden Versuchsprotocollen hervorgeht:

Wachsthum der Säugethiertuberkulose und Hühnertuberkulose bei 42—43 ° C.

Die Reinculturen der beiden Arten von Tuberkelbacillen wurden auf schräg erstarrtem 5 % Glycerinagar unter den üblichen Vorsichtsmaassregeln angelegt. Als Ausgangsmaterial dienten stets Culturen, welche circa 6—8 Wochen im Brütapparat bei 37 ° C. gewachsen waren.

Von den geimpften Röhrchen wurde eine Anzahl, gewöhnlich 5 bis 8 Stück von jeder Sorte, zur Controlle bei 37 ° C. gehalten.

Die Temperatur in dem d'Arsonval'schen Apparat, welcher die übrigen Röhrchen aufnahm, betrug meist 42,6 ° C. und schwankte nur selten nach oben oder unten um Zehntelgrade.

Die Beobachtung, ob Wachsthum des verimpften Materials eingetreten war oder nicht, wurde auf 4—6 Monate ausgedehnt und dann der Versuch für beendigt angesehen.

Nr.	Datum	Culturen	Wachsthum
I.	10. VI. 92	1 Röhrchen mit Säugethiertuberkulose 1 Röhrchen mit Hühnertuberkulose Controllen	0 kräftig kräftig
II.	20. VIII. 92	2 Röhrchen mit Säugethiertuberkulose 2 Röhrchen mit Hühnertuberkulose Controllen	0 kräftig kräftig
III.	11. XI. 92	5 Röhrchen mit Säugethiertuberkulose [1]) 5 Röhrchen mit Hühnertuberkulose Controllen	auf 1 0, auf 4 sehr spärlich kräftig kräftig
IV.	8. II. 93	3 Röhrchen mit Säugethiertuberkulose 4 Röhrchen mit Hühnertuberkulose Controllen	0 kräftig kräftig
V.	18. IV. 93	5 Röhrchen mit Säugethiertuberkulose 4 Röhrchen mit Hühnertuberkulose Controllen	0 kräftig kräftig
VI.	23. V. 93	4 Röhrchen mit Säugethiertuberkulose 3 Röhrchen mit Hühnertuberkulose Controllen	0 kräftig kräftig

[1]) Bei diesem Versuch war der Thermostat neu eingestellt worden und hatte einige Tage nur 38° gezeigt. Es erklärt sich daher das, wenn auch nur sehr geringe, Auswachsen der Säugethiertuberkulose,

Eine Verminderung des Wachsthums der Hühnertuberkuloseculturen bei der Temperatur von 42,6 ° C. ist mir nicht aufgefallen; die Culturen zeigten in derselben Zeit den gleichen üppigen Bacterienrasen auf der geimpften Fläche wie die bei 37 ° C. aufbewahrten.

Die mikroskopische Untersuchung der bei höherer Temperatur gezüchteten Culturen lieferte den Angaben und Abbildungen Maffucci's entsprechende Bilder. Ueberall in den Hühnertuberkuloseröhrchen fand ich die knospenden und keulenförmig am Ende aufgetriebenen Bacillenformen ziemlich häufig vor.

Eine Differenz mit den Beobachtungen von Maffucci besteht jedoch darin, dass dieser Forscher in Culturen der Hühnertuberkulose, welche sich bei 43 ° C. gut entwickelten, nach 2—3 Monaten keine kolbenförmigen, sondern nur kleine, granulöse und farblose Bacillen sah, während ich ganz regelmässig in den Präparaten aus solchen Culturen schöne, ausgebildete Keulen und auch kleine oder grössere Knospen an den Bacillen constatirte.

Auch in Culturen der Hühnertuberkulose, welche bei 37 ° C. gezüchtet waren, traten schon deutlich kolbenförmige Auftreibungen der Enden der Bacillen nach 2 Monaten auf, freilich war die Zahl dieser im Präparat vorhandenen Formvariationen dann nur eine geringe; sie steigerte sich aber bei Culturen, welche nach viermonatlichem Aufenthalt im Brütapparat bei 37 ° C. untersucht wurden.

Noch ältere bei 37 ° C. gehaltene Culturen liessen einen auffallenden Unterschied von einer bei 42,6 ° C. gewachsenen Cultur überhaupt nicht erkennen.

Die Culturen der Säugethiertuberkulose, welche auf schrägem Glycerinagar bei 37 ° C. gezüchtet waren, zeigten nach dreimonatlichem Wachsthum längere, fadenähnliche Formen mit vereinzelten, nur kleinen Knospungen, ausgesprochene Keulenbildungen habe ich nicht mit Sicherheit feststellen können.

Bezüglich dieser morphologischen Verhältnisse der Tuberkelbacillen fand ich in der Literatur noch folgende Angaben:

Nocard und Roux [1]) sahen Knospen in Reinculturen von Tuberkelbacillen.

Klein [2]) giebt eine Schilderung und photographische Abbildung eines Tuberkelbacillus mit seitlichen Knospen.

Verästelte Tuberkelbacillen mit kolbenförmigen Anschwellungen der Enden beschreibt F. Fischel [3]) in einer speciell die Morphologie und Biologie des Tuberkelbacillus ausführlich behandelnden Arbeit. Er be-

[1]) Annales de l'Institut Pasteur, 1887, Nr. 24.

[2]) Report of Medical Officer of Local Government Board 1889.

[3]) Untersuchungen über die Morphologie und Biologie des Tuberkuloseerregers. Wien u. Leipzig. W. Braumüller. 1893.

obachtete dieselben in Reinculturen sowohl bei der Säugethier- als auch der Vogeltuberkulose, die auf Glycerinagar, Blutserum und anderen Nährböden bei Brütofentemperatur und bei 40 ° C. gewachsen waren.

Aehnliche Beobachtungen wie Fischel hat A. Coppen Jones [1]) gemacht, welcher in einer erst kürzlich veröffentlichten Abhandlung „Ueber die Morphologie und systematische Stellung des Tuberkelpilzes und über die Kolbenbildung bei Aktinomykose und Tuberkulose" anmerkungsweise bemerkt, dass, seiner Erfahrung gemäss, diese kolbenförmigen und knospenden Bacillen in jeder Cultur des Bacillus der Hühnertuberkulose zu finden seien. Gleiche echte Verzweigung, verbunden mit kolbenförmiger Anschwellung der abgezweigten Knospen, sah er jedoch auch bei den Bacillen der Säugethiertuberkulose und zwar regelmässig in alten, 3—4monatlichen Glycerinagarculturen, wo sie nur auf der Oberfläche des Nährbodens auftraten, während in der Tiefe nur die Kurzstäbchenform vorkam, mitunter auch an den fadenähnlichen Formen, wie sie in den Sputis gefunden werden.

Die vergleichenden Versuche über das Wachsthum der Hühnertuberkulose und Säugethiertuberkulose bei einer Temperatur von 42,6 ° C., in Verbindung mit den bei den Impfungen der Ziesel mit Säugethiertuberkulose erhaltenen Resultaten, liessen die Annahme von Maffucci, dass Metschnikoff nicht Säugethiertuberkulose, sondern Hühnertuberkulose vor sich gehabt hätte, als gesichert erscheinen.

Inzwischen hatte Metschnikoff selbst, wie ich allerdings erst später, als die Versuche schon im Gange waren, ersah, erklärt, dass er seiner Zeit mit Hühnertuberkulose gearbeitet habe. „Les données sur la tuberculose des spermophiles, réunies dans ce travail, se rapportent au bacille de la tuberculose aviaire. Les expériences ultérieures m'ont démontré que le spermophile est plus sensible vis-à-vis de la tuberculose humaine, malgré quoi il en détruit un certain nombre par le même mode de transformation en corps jaunes." [2])

Auch Bardach hat, nach einer Notiz von Metschnikoff, die sich an derselben Stelle findet, bei Impfversuchen an Zieselmäusen mit menschlicher Tuberkulose die grosse Empfänglichkeit der Thiere gerade gegenüber dieser Tuberkulose festgestellt.

Ich musste also, wenn ich eine wirkliche Nachprüfung der Beobachtungen von Metschnikoff unternehmen wollte, die Versuche an Zieseln mit Hühnertuberkulose wiederholen.

Bei Gelegenheit derselben gedachte ich zugleich einige Fragen, über welche ich bei den früheren Untersuchungen nicht die wünschenswerthe Klarheit gewonnen hatte, — hinsichtlich der Entstehung der

---

[1]) Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1895, Nr. 1.
[2]) Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892.

Riesenzellen, ihrer Fähigkeit sich zu bewegen und fremde Körper aufzunehmen — der Entscheidung näher zu bringen.

Von einer zum Vergleich angestellten Untersuchung der Organe von Zieselmäusen, welche zu gleicher Zeit mit Bacillen der Säugethiertuberkulose geimpft werden sollten, hoffte ich über die Verhältnisse, welche die Differenzen in dem Verhalten der Thiere gegenüber den beiden Bacillenarten bedingten, Aufschluss zu erhalten.

Leider war es mir erst im Herbst 1893 möglich, das für die Versuche nothwendige Material an Thieren, welche in Deutschland nur die südöstlichen Bezirke bewohnen, aufzubringen.

Ich erhielt die Ziesel aus Breslau durch die Vermittlung eines befreundeten Herrn: sie waren auf dem Artillerie-Schiessplatz Falkenberg bei Lamsdorf in Oberschlesien gefangen worden und hatten schon einige Zeit die Gefangenschaft gut vertragen. Zu den Versuchen wurden, so weit es möglich war, ungefähr gleich grosse und kräftige Thiere ausgewählt.

Bevor ich auf die speciellere Schilderung der Versuche näher eingehe, möcht ich hinsichtlich der bei denselben angewendeten Methoden einige Mittheilungen vorausschicken.

Untersuchungsmethoden.

Wie aus den unten genauer angeführten Versuchsprotokollen ersichtlich ist, wurde je eine gleiche Anzahl (13) von Zieselmäusen mit jungen, kräftig gewachsenen Reinculturen von Säugethiertuberkulose und Hühnertuberkulose intraabdominell geimpft. Nach verschiedenen Zeitabschnitten tödtete ich die Thiere durch Chloroform, unterzog sofort ganz frische und noch lebenswarme Organtheilchen, besonders von Leber und Milz, bei Körpertemperatur einer genaueren mikroskopischen Untersuchung hauptsächlich mit Rücksicht auf die Beweglichkeit der Zellen und legte ferner, gleichfalls ganz frische, Stückchen von Milz, Leber, Niere, Lunge und Drüsen behufs späteren Studiums der cellulären Verhältnisse in diesen Organen, in eine für derartige Zwecke gut passende Conservirungsflüssigkeit.

Leider wurde die Reihenfolge, in welcher die Zieselmäuse nach der Impfung getödtet werden sollten, manchmal in unliebsamer Weise insofern gestört, als ich mich besonders bei den mit Säugethiertuberkulose geimpften Zieseln bisweilen genöthigt sah, ein Thier vor dem vorher bestimmten Termin zu tödten, da es sonst wahrscheinlich spontan in kürzester Zeit zu Grunde gegangen sein würde und dann stets die Gefahr bestand, dass es ganz für den Versuch verloren ging, weil die in dem Käfig befindlichen Genossen sofort den Cadaver anfrassen.

Die Beobachtung der lebenden Zellen beim Ziesel hatte ich bei den früheren Untersuchungen in der Weise angestellt, dass ich Gewebs-

saft von Milz, Leber und Lymphdrüsen, sofort nachdem die Thiere getödtet waren, theils ohne Zusatz theils mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt auf dem von L. Pfeiffer [1]) (Weimar) angegebenen heizbaren Objecttisch mikroskopirte. Bei den neuen Versuchen benutzte ich einen das ganze Mikroskop aufnehmenden Heizschrank, welcher nach den Angaben Plehn's [2]) mit einigen kleinen Modificationen, von F. und M. Lautenschläger in Berlin angefertigt worden war und in ganz vortrefflicher Weise sich für die directe Beobachtung der Lebensvorgänge der Zellen unter dem Mikroskop eignete. Wenn auch der kostspielige elektrische Thermoregulator und die Vorrichtungen, welche die horizontale und verticale Verstellung des Objecttisches von aussen ermöglichen, daran fehlten und die Verschiebung des Präparats mit der Hand, durch die an den seitlichen Wänden angebrachten Oeffnungen, bewerkstelligt werden musste, so gelang es doch bei genügender Vorsicht, die Temperatur in dem Heizkasten auf constanter Höhe zu erhalten und z. B. stundenlang die Bewegung der empfindlichen Leucocyten des menschlichen Blutes in Blutstropfen, die nach Plehn's Methode zwischen Paraffinum liquidum aufbewahrt waren, zu verfolgen. Auch die trägen Bewegungen der Malariaamöben in den rothen Blutkörperchen konnte ich, wie ich beiläufig erwähnen will, bei einem Fall von Tertiana, den ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, lange Zeit beobachten.

Die Anfertigung der für die Untersuchung im Heizkasten bestimmten Präparate geschah nach der von Plehn für Blutpräparate angegebenen Methode, doch liess sich wegen der zäheren Beschaffenheit der Zellsäfte von Milz und Leber eine Zusatzflüssigkeit nicht vermeiden. Am besten bewährte sich mir als solche physiologische Kochsalzlösung, welche ich in der Weise zur Verdünnung anwendete, dass ich eine mit einem Tropfen der sterilen Kochsalzlösung gefüllte Platinöse sanft über eine frisch angelegte Schnittfläche der Milz oder Leber strich und den mit Zellen beladenen Tropfen dann zwischen je einem auf Objectträger und Deckgläschen befindlichen Tropfen von Paraffinum liquidum in dünner Schicht ausbreitete.

„Schnelles Arbeiten und eine nicht ganz unbeträchtliche Uebung“ [3]) ist allerdings auch für die Herstellung dieser Präparate erforderlich.

Neben den für die Untersuchung im Heizschrank bestimmten Präparaten wurden aus den Organen der Ziesel dünn ausgestrichene Trockenpräparate angefertigt, welche dann mit Carbolfuchsin gefärbt wurden. Die Entfärbung wurde in 20 % Salpetersäure und darauf 70 % Alcohol oder 1 % Salzsäurealcohol vollzogen und schliesslich das Gewebe in verdünnter wässeriger Methylenblaulösung nachgefärbt.

---

[1]) Die Protozoen als Krankheitserreger, 1891, II. Aufl., S. 24.
[2]) Klinische und experimentelle Malariastudien. Berlin 1890.
[3]) Plehn a. a. O. S. 10.

Besondere Aufmerksamkeit schenkte ich der Untersuchung des Netzes des geimpften Ziesel, da sich in ihm, nach der Injection von Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle, zuerst die durch die Tuberkelbacillen hervorgerufenen pathologischen Veränderungen des Gewebes manifestiren, und da wegen der relativ einfachen Structur dieses Gewebes am ersten ein Blick über die beim Aufbau des Tuberkels mitbetheiligten Zellarten gewonnen werden konnte.

Es wurde deshalb das Netz, wenn es noch nicht gänzlich zusammengerollt war, vorsichtig auf Korkringe mit Glasnadeln ausgespannt, bisweilen auch direct über Deckgläschen ausgebreitet, und dann in Sublimat, oder Flemming'scher Lösung, in einzelnen wenigen Fällen auch in Alcohol absol. fixirt und später in derselben Weise wie ein Schnittpräparat mit Färbungsmitteln etc. weiterbehandelt.

Zur Herstellung von Schnittpräparaten wurden kleine Stückchen der verschiedenen Organe sowohl in Flemming'scher bezüglich Hermann'scher Lösung als auch in concentrirter, wässeriger Sublimatlösung fixirt. In einigen Fällen erfolgte die Fixation resp. Härtung auch in 0.2% Chromsäure, Müller'scher Flüssigkeit und absolutem Alcohol. Nach der üblichen Weiterbehandlung der gehärteten Stücke wurde dann die Einbettung in Celloidin (bei Flemming-Präparaten) oder Paraffin (bei Sublimat- und Alcoholpräparaten) vorgenommen.

Da die feinen Paraffinschnitte bei Anwendung der verschiedenen Farbstoffe und Flüssigkeiten durch die Diffusionsströme sehr litten, so klebte ich sie zunächst mit Eiweissglycerin auf Deckgläschen bezüglich Objectträger auf. Später bediente ich mich mit grösstem Vortheil einer von M. Heidenhain [1]) empfohlenen Methode des Aufklebens der Paraffinschnitte auf den Objectträger mittels destillirten Wassers, welche auch von Karg und Schmorl in ihrem Atlas der pathologischen Gewebslehre als sehr brauchbar gerühmt wird.

Was die Färbung der Schnitte anbetrifft, so benutzte ich zur Feststellung der histologischen Verhältnisse die gewöhnlichen Kernfärbungsmittel, Hämatoxylin, Hämatein, Alaunearmin, Bismarckbraun und Safranin. Zur Färbung der Tuberkelbacillen gelangten neben den Methoden von Ziehl-Neelsen und Ehrlich, andere zur Anwendung, welche eine weniger eingreifende Behandlung der Präparate gestatten.

Sehr zweckmässig erwiesen sich die von Kühne [2]) zur Färbung tuberkelbacillenhaltiger Schnitte empfohlenen Verfahren, deren Vortrefflichkeit ich an Präparaten, welche mir der leider bereits verstorbene Herr Hofrath Kühne auf meine Bitte zuzuschicken die Liebenswürdigkeit hatte, auf's beste illustrirt fand. Ich gebrauchte diese, in seiner Anleitung be-

[1]) Kern und Protoplasma. Festschr. für A. v. Kölliker. Leipzig 1892.

[2]) Anleitung z. mikrosk. Nachweis der Bacterien. Leipzig 1888.

kannt gegebenen Vorschriften sehr häufig, auch deswegen, weil METSCHNIKOFF sich einer von KÜHNE angegebenen Färbung bei seiner Untersuchung bedient hatte. Statt des von METSCHNIKOFF angeführten Thymolfuchsins verwendete ich Carbolfuchsin, da dasselbe eine bessere Bacillenfärbung hervorbrachte.[1]) Schöne Resultate erhielt ich auch nach Anwendung einer von ISRAEL[2]) beschriebenen Färbung, die ich in geringem modificirte. Einmal färbte ich die Präparate längere Zeit (½—1 Stunde) in Carbolfuchsin und erhielt so eine gleichmässigere und kräftigere Färbung der Bacillen und dann brachte ich die Schnitte, da ich fand, dass das Ausziehen des Fuchsins in reinem Anilinöl danach meist lange Zeit in Anspruch nahm, noch in Auramin-Anilinöl oder Anilinöl, dem 1 Tropfen einer concentrirten Pikrinsäure-Anilinlösung zugesetzt war, dann wieder in reines Anilinöl u. s. w. Man erhält auf diese Weise noch eine gelbliche Färbung des Zellprotoplasmas. Die Entfärbung in dem Auramin- oder Pikrinsäure-Anilinöl muss hierbei gut überwacht werden, da sonst auch eine Abschwächung der Bacillenfärbung eintreten kann.

Am meisten bevorzugte ich schliesslich eine neue, gleichfalls von KÜHNE ausgesonnene Methode, welche BORREL[3]) nach einer mündlichen Mittheilung dieser bekannten Autorität auf dem Gebiet der Färbungstechnik der Bakterien, in seiner Arbeit über experimentelle Lungentuberkulose beschrieben hat. Die Vorschrift zeichnet sich durch grosse Einfachheit und Sicherheit aus und liefert schon in kurzer Zeit vortreffliche Präparate.

Sie lautet:

1) Kernfärbung mit Hämatoxylin oder besser Hämatein.
2) Auswaschen in Wasser.
3) Färben in ZIEHL'scher Lösung 15 Minuten.
4) Differenziren in 2 % wässeriger Lösung von salzsaurem Anilin, einige Secunden.
5) Entfärben in Alcohol. Xylol. Canadabalsam.

Nach dem Entfärben der Schnitte in Alcohol kann man durch wässerige Aurantialösung noch eine Gelbfärbung des Protoplasmas und der rothen Blutkörperchen erzielen. Ich vermied das Zurückbringen der entfärbten Schnitte aus dem Alcohol in eine wässerige Farblösung, da beim erneuten Uebertragen in Alcohol, welches dann erforderlich wurde, auch die Färbung der Bacillen bisweilen an Intensität einbüsste und zog es vor, nach kurzer Alcoholbehandlung die Schnitte in Pikrinsäure-Anilinöl (1 Tropfen concentrirter Lösung zu einem Uhrschälchen Anilinum purum)

---

[1]) Vielleicht beruhte die Verschiedenheit der Resultate auf der Zusammensetzung der mit Thymol hergestellten Farblösung; METSCHNIKOFF hat ihre Zubereitung nicht genau angegeben.

[2]) Berl. klin. Wochenschrift, 1891, Nr. 1.

[3]) Annales de l'Institut Pasteur, 1893, p. 602.

nachzufärben, darauf in reines Anilin und von da in Xylol zu übertragen.

Es erübrigt noch, einige Bemerkungen über die Färbung der Tuberkelbacillen in Präparaten, welche in Flemming'scher Lösung fixirt sind, hier anzufügen.

Früher hatte Baumgarten[1]) behauptet, dass die Chrom-Osmium-Essigsäuremischung keine Bacillenfärbung in den damit behandelten Präparaten gestattete, und hatte sich deshalb zur gleichzeitigen Darstellung der Kerntheilungsfiguren und Tuberkelbacillen der auch anfangs von Flemming bei seinen Untersuchungen über Kerntheilung benutzten Chromsäure und Pikrinsäure bedient. Stschastny[2]) dagegen gelang auch eine Färbung der Bacillen an den mit Flemming'scher Lösung fixirten Objecten. Doch wurden bei der dunklen Färbung dieser Präparate sehr viele Bacillen verdeckt. Auch andere Autoren hatten positive Erfolge bei dem Versuch Tuberkelbacillen in Flemming-Präparaten zu färben. Bei meinen Versuchen konnte ich gleich im Anfang die Angaben von Stschastny bestätigen, auch gelang es mir bald, die zu dunkle Färbung des Protoplasmas der Zellen, infolge derer viele Tuberkelbacillen schwer zur Anschauung gebracht werden können, durch Abkürzung der Färbung in Carbolfuchsin zu vermeiden.

Eine, allerdings nicht immer gleichmässige und deutliche Färbung der Bacillen sah ich schon auftreten bei Anwendung der zur Darstellung der Kerntheilungen gewöhnlich gebrauchten Safraninlösung (Safranin 2,0 zu 60 ccm 50% Alcohol — Einwirkung 24 Stunden lang), die auch durch die Nachbehandlung mit schwach salzsaurem Alcohol nicht beeinträchtigt wurde. Gute Präparate ergab die Färbung der Schnitte 1—2 Stunden lang mit Carbolfuchsin, Nachbehandlung in stark verdünnter Salpetersäure und Alcohol oder Salzsäure-Alcohol und darauffolgende Färbung in verdünnter wässeriger Gentianaviolettlösung.[3]) Mit Vorteil liess sich auch die Behandlung in salzsaurem Anilin etc. nach der neuen Vorschrift von Kühne anwenden. Von Wichtigkeit für ein Gelingen der Färbung der Bacillen in Flemming-Objecten scheint mir, wie ich schon andeutete, die Dauer der Färbung zu sein. Färbt man längere Zeit (12—24 Stunden) mit Carbolfuchsin, so erhält das Protoplasma der Zellen einen so dunklen Ton, dass die darin liegenden Bacillen verdeckt werden und kaum gesehen werden können.

[1]) Zeitschrift für klin. Med., Bd. IX, S. 113.

[2]) Virch. Arch., Bd. 115, S. 110.

[3]) Die Objecte, von welchen so gefärbte Präparate erzielt wurden, waren meist 3 Tage in Flemming'scher Flüssigkeit aufbewahrt, 1 Tag in fliessendem Wasser ausgewaschen und dann in allmählich verstärktem Alcohol nachgehärtet. Die Chrom-Osmium-Essigsäure wurde theils concentrirt, theils mit Aq. dest. zur Hälfte verdünnt, angewendet.

Da ich nach diesen eben angeführten, verhältnissmässig einfachen Methoden, in vortrefflicher Weise eine Darstellung der Kerntheilungen neben einer guten Färbung der Tuberkelbacillen erzielen konnte, so nahm ich von der Anwendung der complicirteren Verfahren von Baumgarten Abstand.

Versuche.

Am 11. VIII. 93 werden 13 Zieselmäuse mit je 0,2 ccm einer ziemlich dichten Suspension von Tuberkelbacillen aus einer $4^1/_2$ Wochen alten, bei 37 ° C. sehr üppig gewachsenen, schrägen Glycerinagarcultur der Säugethiertuberkulose, in die Bauchhöhle geimpft.

Um einen allerdings nur rohen Anhaltspunkt für die Quantität der verimpften Bacillen zu gewinnen, ist das Impfmaterial vor dem Verreiben mit sterilem Wasser gewogen. Das Gewicht beträgt 12 mg. Die Suspension wird mit 5 ccm Aq. dest. hergestellt. Es erhält also jedes Thier etwa 0,5 mg (genauer 0,48 mg) Bacillensubstanz injicirt.

Zur Controlle erhalten zwei Meerschweinchen, Nr. I 358 g, Nr. II 325 g schwer, das gleiche Quantum (0,2 ccm) derselben Suspension in die Bauchhöhle injicirt.

An demselben Tage wird von einer gleichaltrigen, genau unter denselben Bedingungen wie die Säugethiertuberkulosecultur gehaltenen Cultur von Hühnertuberkulose eine Suspension von 7,5 mg Bacillen in 3,5 ccm sterilisirten, destillirten Wassers hergestellt. Es werden mit 0,2 ccm derselben ebenfalls 13 Zieselmäuse in die Bauchhöhle geimpft.

Die Quantität der auf das einzelne Thier verimpften Bacillensubstanz ist demnach etwas geringer als die bei dem Säugethiertuberkuloseversuch; sie beträgt nur 0,43 mg. Zur Controlle wird mit derselben Cultur ein graues Huhn intrabdominell geimpft. Es musste für diesen Versuch eine neue Suspension aus derselben Cultur angefertigt werden.

Ziesel mit Säugethiertuberkulose geimpft.

Ziesel I getödtet 12. VIII. nach 24 Stunden.

Makroskopisch nichts Auffallendes. Die Untersuchung des Milzsaftes im Heizschrank zeigt Bewegungserscheinungen an Leukocyten.

Das aufgespannte Netz enthält mikroskopisch sehr viele, aus zahlreichen meist polynucleären Leukocyten bestehende Zellanhäufungen, welche sich besonders reichlich in der Nähe der Gefässe finden. Die Tuberkelbacillen liegen manchmal frei, bisweilen auch in den grossen Bindegewebs- und Endothelzellen, am häufigsten jedoch in den Leukocyten, welche die Zellhäufchen bilden. Kerntheilungen werden mehrfach an den länglichen Bindegewebszellen beobachtet. Schnittpräparate von Leber und Milz bieten nichts Auffallendes, Bacillen werden in diesen Organen nicht gefunden.

Ziesel II getödtet 14. VIII. nach 3 Tagen.

Frische Präparate von Milzsaft im Heizschrank untersucht, geben denselben Befund wie bei Nr. I.

Im Netz finden sich gleiche Zellanhäufungen wie bei Ziesel I, allerdings etwas seltener wie dort. Die Tuberkelbacillen liegen fast ausschliesslich

in den polynucleären, seltener in mononucleären grösseren Leukocyten und fixen Zellen. Schnittpräparate von Leber zeigen ganz vereinzelte Ansammlungen von 4—6 Leukocyten an einzelnen Stellen in den Capillaren. Doch werden keine Bacillen gefunden.

Milz, Niere und Lunge bieten nichts Bemerkenswerthes.

Ziesel III getödtet 16. VIII. nach 5 Tagen.

Makroskopisch:

Vereinzelte stecknadelkopfgrosse, graue, rundliche Knötchen finden sich im Netz.

Mikroskopisch:

Frische Präparate von Milzsaft: wie oben.

Netz: Die Maschen desselben sind an einzelnen Stellen fast ausgestopft mit mononucleären und besonders polynucleären Leukocyten. In den Zellsträngen längs der Gefässe finden sich reichliche typische Karyokinesen an den länglichen Bindegewebszellen, an den Endothelzellen des Netzes und an den Endothelzellen der Blutcapillaren. Die Tuberkelbacillen sind meist von den Leukocyten aufgenommen, selten lagern sie in fixen Zellen oder frei.

Von den Organen enthält nur die Leber ganz vereinzelte, sehr kleine Häufchen von Leukocyten in den Blutcapillaren; Tuberkelbacillen werden in den Zellen nicht aufgefunden.

Ziesel IV getödtet 18. VIII. nach 7 Tagen.

Makroskopisch: Einige kleine Knötchen im Netz.

Mikroskopisch: Frische Präparate von Milzsaft: wie oben.

Netz: Neben zahlreichen, kleinen, isolirten Zellhäufchen aus Leukocyten und einzelnen grösseren Zellen mit blassem Kern findet sich eine mehr diffuse Infiltration des Gewebes mit Leukocyten. Karyokinesen werden seltener, aber deutlich an Netzendothelzellen constatirt. Die Tuberkelbacillen verhalten sich hinsichtlich ihrer Lage zu den Zellen, wie bei Ziesel III geschildert ist.

Die Leber zeigt ganz vereinzelte, kleine Knötchen, welche aus polynucleären Leukocyten und grösseren Zellen mit länglichem, blassem Kern zusammengesetzt sind. Kerntheilungen werden an den Endothelzellen der Blutcapillaren in der Nachbarschaft der Knötchen beobachtet. Die wenig zahlreichen Bacillen liegen nicht immer deutlich in Zellen.

In der Milz finden sich vereinzelte Tuberkelbacillen in der Peripherie der Malpighi'schen Körperchen, theils frei, theils in Zellen.

Niere und Lunge bieten nichts Auffallendes.

Ziesel V getödtet 22. VIII. nach 11 Tagen.

Makroskopisch:

Das Netz, welches viele Fettklümpchen enthält, ist fast gänzlich zusammengerollt. Die Milz ist deutlich vergrössert und enthält kleine graue Knötchen; ebensolche finden sich in der Leber.

Mikroskopisch:

Frische Präparate von Milzsaft: wie oben.

Netz: Die Maschen desselben sind auf grosse Bezirke hin theils mit sehr grossen, gequollenen Zellen, welche einen, selten zwei grosse blasse Kerne enthalten und bisweilen im Protoplasma kleine, durch Osmiumsäure schwarz gefärbte Fettkügelchen zeigen, theils mit kleinen Leukocyten gefüllt.

Kerntheilungen werden an länglichen, grösseren Bindegewebszellen häufiger, an den grossen gequollenen Zellen nicht gesehen. Bezüglich der Lagerung der Bacillen ist nichts von den früheren Schilderungen Abweichendes zu bemerken.

In Schnittpräparaten der Leber bestehen die kleinsten Zellanhäufungen in den Capillaren aus Leukocyten; die zahlreichen, ziemlich grossen Knötchen setzen sich aus Leukocyten und grösseren Zellen mit blassem Kern zusammen, ausserdem enthalten sie vielfach rothe Blutkörperchen zwischen den Zellen verstreut. Die mässig zahlreichen Bacillen liegen meist in den Zellen (Epithelioidzellen und Leukocyten), selten einmal frei in den Capillaren. Auf eine Betheiligung der Capillarendothelien an dem Aufbau des Lebertuberkels weisen die mehrfach aufgefundenen Karyokinesen an den Endothelzellen hin, welche bisweilen übrigens einen unregelmässigen Charakter haben, pluripolar zu sein scheinen oder eine Versprengung von Mikrosomen neben der karyokinetischen Figur zeigen. In der Milz haben sich kleine Epithelioidzellentuberkel in den MALPIGHI'schen Körperchen, besonders in der Nachbarschaft der Arterien entwickelt. Polynucleäre Leukocyten liegen zwischen den Epithelioidzellen verstreut; an einigen Stellen, wo sie sich in grösserer Anzahl finden, beginnen ihre Kerne schon zu zerfallen und sieht man dunkel gefärbte Chromatinklümpchen. Tuberkelbacillen sind in geringerer Zahl in den Epithelioidzellen gelegen.

In Lunge und Niere nichts Auffallendes.

Ziesel VI getödtet 26. VIII. nach 15 Tagen.

Makroskopisch:

Das Netz, welches zahlreiche kleine Knötchen enthält, hat schon begonnen sich zusammenzurollen. An der Symphyse ist es angewachsen, daselbst liegt ein harter, zähflüssigen Eiter enthaltender Knoten. Milz vergrössert, zeigt einzelne graue Knötchen, ebenso wie die Leber.

Mikroskopisch:

Frische Präparate von Milzsaft im Heizschrank untersucht zeigen deutliche Bewegungserscheinungen der Leukocyten, die besonders an den, glänzende Körnchen im Protoplasma führenden Exemplaren lebhaft ist. Die vereinzelten in den Präparaten vorkommenden sehr grossen Zellen (anscheinend Riesenzellen) lassen auch bei längerer Beobachtung keine Eigenbewegung erkennen. In frischen Leberpräparaten werden nur Leukocyten in Bewegung gesehen.

Netz: Der mikroskopische Befund entspricht am meisten dem des Ziesels IV, ausserdem fanden sich noch vereinzelte Mastzellen in den Knötchen.

Leberschnitte zeigen zahlreiche kleinere und grössere, in gleicher Weise wie bei Ziesel V zusammengesetzte Knötchen. In den grösseren treten hier zum ersten Mal mehrfach deutliche Riesenzellen auf, welche nicht immer Bacillen enthalten. Der Kern ist an den kleineren Riesenzellen oft lappig verzweigt und bietet bisweilen ein Bild, welches darauf hindeutet, dass die Vermehrung der Kerne in einer derartigen Zelle auf einer directen Abschnürung von Kernen aus einer solchen Kernmasse beruht.

Auch in der Milz finden sich in den Epithelioidzellentuberkeln einzelne Riesenzellen, welche denselben Bau der Kerne wie die Leberriesenzellen haben und nur wenige Bacillen enthalten. Eine grössere Riesenzelle umschloss zahlreiche polynucleäre Leukocyten. Im Innern der Riesenzellen ebenso wie der epithelioiden Zellen liegen sehr selten einzelne blassgelbe, leichtglänzende Körper von der Grösse der Tuberkelbacillen, aber dicker wie diese. Diese

Gebilde entsprechen der von METSCHNIKOFF gegebenen Schilderung der zu gelben wurstförmigen Körpern umgewandelten Tuberkelbacillen.

In den zusammengerollten Partieen des Netzes beginnen schon die Zerfallserscheinungen an den polynucleären Leukocyten, in der. Epithelioidzellen und Leukocyten enthaltenden, diffusen Infiltration zeigen sich auch Riesenzellen in geringer Anzahl.

In der Lunge constatirt man kleine, spärliche, meist aus Leukocyten bestehende, perivasculäre Zellanhäufungen mit vereinzelten Bacillen.

Die Niere war anscheinend frei von tuberkulösen Veränderungen.

Ziesel VII getödtet 30. VIII. nach 19 Tagen.

Makroskopisch:

Netz zusammengerollt, an der Symphyse angewachsen bildet einen harten, runden Strang. Milz sehr vergrössert mit einzelnen, kleinen, grauen Knötchen. Leber gelblichbraun gefärbt, zeigt viele graue Knötchen an der Oberfläche. Mesenterialdrüsen vergrössert.

Mikroskopisch:

Frische Präparate aus Milzsaft zeigen im Heizschrank nur träge Bewegung von Leukocyten. Die grossen mit einem oder zwei Kernen versehenen Zellen erscheinen unbeweglich. gut ausgebildete Riesenzellen können nicht gefunden werden.

Schnitte durch das zusammengerollte Netz ergeben eine diffuse Infiltration des Gewebes mit Epithelioidzellen und Leukocyten und zahlreichen gut gefärbten Bacillen, welche an einzelnen Stellen schon einen sehr weit fortgeschrittenen Kernzerfall herbeigeführt haben.

Leberschnitte liefern Bilder, welche den bei Ziesel VI gewonnenen gleichen, nur sind hierbei die sogenannten Degenerationsformen der Tuberkelbacillen etwas zahlreicher als bei jenem Ziesel. Auffällig ist die starke Verfettung der Leberzellen. Gleiche gelbliche Körper, deren Contouren manchmal unregelmässig, wie angenagt, erscheinen, finden sich auch in den Epithelioidzellen und Riesenzellen der Milz.

Die Befunde der Lunge und Niere stimmen mit der bei Ziesel VI gegebenen Beschreibung überein, so dass ich darauf verzichten kann, sie näher auszuführen.

Ziesel VIII getödtet 4. IX. nach 24 Tagen.

Makroskopisch:

Netz aufgerollt, hart, enthält innen kleine gelbliche Herde. Milz stark vergrössert, mit grauen Knötchen durchsetzt. Leber gelbbraun, zeigt gleichfalls graue Knötchen. In der Lunge einige Knötchen. Mesenterialdrüsen vergrössert. Kleine graue Knötchen finden sich ferner auf der Darmserosa und dem Magen, bisweilen ringförmig angeordnet.

Mikroskopisch:

In frischen Leber- und Milzpräparaten bewegen sich nur die Leukocyten mehr oder weniger lebhaft. Die grossen Zellen sind ohne Eigenbewegung, typische Riesenzellen werden nicht gesehen.

Leberschnitte zeigen eine weniger ausgesprochene Verfettung der Leberzellen als bei Ziesel VII, im Uebrigen war die Structur der zahlreichen, grossen Tuberkel dieselbe wie bei diesem Ziesel. Die spärlichen Riesenzellen enthalten bisweilen die schon bei den vorhergehenden Zieseln erwähnten und kurz beschriebenen blassgelben, glänzenden Körper. Dieselben

finden sich übrigens auch schon in den Epithelioidzellen der Tuberkel, aber nicht häufig.

In den Knötchen, welche in Milzschnitten zu sehen sind, liegen neben den Epithelioidzellen vielfach Riesenzellen. Auch in diesen, hauptsächlich den grösseren, finden sich die gelblichen, wurstförmigen Körper wieder. Dieselben nehmen häufig eine Randpartie der Zelle ein, welche keine Kerne enthält, besonders in den kleineren Riesenzellen, in den grösseren sind sie mehr im Centrum der Zelle gelegen. An einer Stelle sah ich einen noch durch Fuchsin rothgefärbten und deutlich aufgequollenen Bacillus in einer Zelle.

Die Schnitte von einer Mesenterialdrüse zeichnen sich durch enorme Bacillenmengen und beträchtliche Zellnekrose einzelner Stellen aus. Epithelioidzellentuberkel mit vereinzelten Riesenzellen, welche nur selten einen der gelblichen Körper enthalten, nehmen den grössten Bezirk ein.

In den Lungenschnitten wird ein kleines, aus Epithelioidzellen und einer Riesenzelle bestehendes Knötchen mit spärlichen Bacillen in der unmittelbaren Nachbarschaft einer kleinen Vene gefunden.

Niere anscheinend noch frei.

Ziesel IX gestorben 8. IX. nach 28 Tagen.

Makroskopisch:

Netz zu einem derben, festen Strang zusammengerollt. Milz vergrössert, enthält kleine graue Knötchen. Ebensolche sind in Leber und Lunge vorhanden. Milz und Leberschnitte enthalten in den Knötchen nur wenige Riesenzellen, in welchen gelbe Körper nicht deutlich beobachtet werden, bisweilen finden sich diesen ähnliche, graugefärbte, doch lässt sich nicht entscheiden, ob dieselben etwas mit Tuberkelbacillen zu thun haben.

In Schnitten durch das zusammengerollte Netz erweist sich das Gewebe stark nekrotisch durch die Wirkung der zu enormen Massen gewucherten Bacillen.

Ziesel X getödtet 12. IX. nach 32 Tagen.

Das Thier musste wegen starker Mattigkeit und weil es sich kaum noch bewegen konnte, getödtet werden.

Makroskopisch:

Netz aufgerollt, enthält auf dem Durchschnitt stellenweise bröckliche Massen im Innern. Milz gering vergrössert, mit grauen Knötchen durchsetzt. Leber hat ein braungelblich marmorirtes Aussehen (Verfettung).

Mikroskopisch:

In frischen Präparaten von Milzsaft äussern die kleinen und die mit glänzenden Körnchen versehenen grösseren Leukocyten lebhafte Bewegung. Riesenzellen mit glänzenden, gelblichen Körpern im Innern werden mehrfach angetroffen, sie zeigen jedoch nie Bewegungserscheinungen. Eine Riesenzelle, welche insofern ein günstiges Beobachtungsobject darbietet, als sich dicht am Rand der Zelle ein freiliegender und jedenfalls leicht erreichbarer Tuberkelbacillus befindet, wird 4 Stunden lang auf etwaige Beweglichkeit controllirt, doch zeigt eine $^1/_2$ stündige unausgesetzte Betrachtung kein Ausstrecken von Fortsätzen u. s. w. und auch später ändert sich an dem Zellcontour, welchen ich durch eine Skizze festgelegt hatte, absolut nichts, während ein dicht bei der Riesenzelle liegender kleiner Leukocyt (gerade wie zur Controlle) langsam, aber deutlich seine Fortsätze ausstreckte und wieder einzog.

In Leberschnitten fällt die starke Verfettung der Zellen auf. Ausser einzelnen typischen Knötchen ist eine mehr unregelmässige zellige Infiltration des Gewebes vorhanden. Riesenzellen finden sich ziemlich zahlreich, in den Knötchen sieht man bisweilen ganze Gruppen von kleinen Riesenzellen. Grosse typische Riesenzellen liegen oft fast isolirt in erweiterten Capillaren, nur von einigen Leukocyten umgeben. Die glänzenden wurstförmigen Körper befinden sich vielfach in grösserer Zahl in den Riesenzellen, doch enthalten auch die Epithelioidzellen häufig einen der gelblichen Körper, in manchen Knötchen ist fast jede damit ausgestattet.

Die gleichen Verhältnisse bezüglich des Vorkommens der eigenthümlichen Körper liegen in der Milz vor. Die Riesenzellen, welche viel Bacillen und auch einige von diesen Körpern enthalten, befinden sich ebenfalls vielfach allein in den Bluträumen (Venen?). Die Kerne der Riesenzellen haben öfter eine derartige Gestalt, dass man an eine Vermehrung der Kerne dieser Zellen durch Abschnürung aus der Kernmasse (Fragmentirung im Sinne Arnold's) denken muss.

In Lungenschnitten sind die zahlreichen aus Leukocyten und Epithelioidzellen bestehenden Knötchen mit vielen Bacillen fast nur in der Peripherie der Gefässe (Venen) gelegen.

In der Niere nehmen die kleinen Zellanhäufungen die intracanaliculären Bezirke ein.

Ziesel XI getödtet 16. IX. nach 36 Tagen.

Das Thier konnte sich kaum noch bewegen.

Makroskopisch:

Netz nur theilweise aufgerollt, enthält zahlreiche hirsekorngrosse Knötchen. Milz stark vergrössert, zeigt einzelne graue Knötchen; Leber braungelb gefärbt, ohne deutliche Knötchen. In der Bauch- und Brusthöhle starkes blutig-seröses Exsudat (in welchem keine Bakterien nachweisbar sind).

Mikroskopisch:

In zwei frischen Präparaten aus Milzsaft werden Riesenzellen gesehen, doch kann keine Bewegung an ihnen constatirt werden.

Das Netz bietet eine wie bei den früheren Zieseln beschaffene Infiltration mit verschiedenartigen Zellen, Leukocyten und grossen ein- und mehrkernigen Zellen. Im Centrum der kleinen Knötchen ist bereits Kernzerfall eingetreten, besonders an den polynucleären Leukocyten. Bacillen liegen an vielen Stellen häufchenweise frei.

In Leberschnitten werden die Zellen in den kleinen Knötchen durch die massenhaften Bacillenhaufen, welche sie enthalten, verdeckt. Kernzerfall ist an diesen Bezirken vielfach vorhanden. Riesenzellen und Epithelioidzellen mit glänzenden Körpern sind selten.

Aehnliche enorme Bacillenmengen haben in der Milz den stellenweisen deutlich ausgesprochenen Zerfall der Kerne herbeigeführt. Auch hier sind die gelben Körper nur selten vorhanden.

In Lungen- und Nierenschnitten finden sich die Capillaren mit reichlichen Bacillenhäufchen, in und ausserhalb von Zellen versehen. Riesenzellen werden nicht bemerkt, auch keine gelben Körper in den Epithelioidzellen.

Ziesel XII getödtet 30. IX. nach 50 Tagen.

Das Thier konnte sich kaum noch bewegen.

Makroskopisch:

An der Impfstelle ein Abscess. Das Netz nicht aufgerollt und ohne sichtbare Knötchen. Milz kaum vergrössert. Die Leber enthält einzelne graue Knötchen, die Lunge grosse, nicht verkäste graue Knoten.

Mikroskopisch:

In frischen Milz- und Leberpräparaten ist die Bewegung der Leukocyten eine sehr lebhafte, die Epithelioidzellen der Milz haben keine deutliche Bewegung. Riesenzellen werden nicht gesehen.

Im Netz sind mikroskopisch kleine Knötchen von der früher beschriebenen Zusammensetzung mit sehr spärlichen Bacillen in den Zellen nachzuweisen. Sehr wenig fortgeschritten ist auch der Process in der Leber. Schnittpräparate enthalten mässig zahlreiche kleine, aus Epithelioidzellen und Leukocyten gebildete Knötchen, in welchen sich nur wenige Bacillen finden. Riesenzellen fehlen anscheinend. Die eigenthümlichen Körper sind nicht deutlich in den Epithelioidzellen zu constatiren. Verfettung ist an den Leberzellen nicht vorhanden.

In der Milz können keine tuberkulösen Gewebsveränderungen beobachtet werden; auch die Nieren sind anscheinend frei davon.

In Lungenschnitten enthalten die Alveolen vielfach dichte Zellanhäufungen, welche fast nur aus grossen epithelioiden Zellen und vereinzelten Leukocyten bestehen. Kerntheilungen werden an den Alveolarepithelien häufiger gesehen. Die Epithelioidzellen und die in geringer Anzahl in den Knötchen vorhandenen Riesenzellen enthalten, soviel ich bemerken konnte, keine gelblichen Körper. Einige Bilder, welche ich an den Riesenzellen wahrnehmen konnte, legten die Vermuthung nahe, dass die Genese dieser Zellen auch auf einer Verschmelzung mehrerer Epithelioidzellen beruhen kann.

Ziesel XIII 5. X. in agone getödtet nach 55 Tagen.

Das Thier konnte sich nicht mehr bewegen und lag auf dem Rücken.

Makroskopisch:

Netz vollständig zusammengerollt. An der Impfstelle ein Abscess. Milz vergrössert. Auf der Leber sind einzelne grössere graue Knötchen sichtbar. Die Lunge ist vollständig mit grauen Knoten durchsetzt, so dass überhaupt nur vereinzelte normal rothe Gewebstheile zu sehen waren.

Mikroskopisch:

Schnittpräparate durch die Leber zeigen an einzelnen Stellen Fetttröpfchen in den Leberzellen, in fast allen Zellen kleine Pigmentkörnchen. In den zahlreichen kleinen Knötchen, mit spärlichen Bacillen, sind die Riesenzellen nur selten und enthalten nur ganz vereinzelt einmal gelbliche Körper.

Viel zahlreicher sind die Riesenzellen in den Milzschnitten. Hier liegen sie theilweise innerhalb der Knötchen, theils ganz isolirt in den grossen Bluträumen, sie bergen im Innern sowohl gut gefärbte Bacillen als auch gelbe Körper, letztere kommen auch in Epitheliodzellen vor. Die Knötchen in der Lunge haben ziemlich die gleiche Structur wie die von Ziesel XII; doch sind an einigen Stellen die daselbst reichlich vorhandenen Leukocyten schon in Zerfall begriffen. In zahlreichen bacillenhaltigen Riesenzellen konnte ich gelbe Körper nicht entdecken.

Ziesel mit Hühnertuberkulose geimpft.

Da besonders die mikroskopischen Befunde dieser Versuchsserie in manchen Beziehungen mit denen der vorhergehenden, etwas ausführlicher mitgetheilten, übereinstimmen, so werde ich nur die abweichenden Beobachtungen mittheilen und sonst auf die bei den Säugethiertuberkulose-Zieseln gesehenen Bilder hinweisen.

Ziesel I getödtet 12. VIII. nach 24 Stunden.

Mikroskopischer Befund in Netz und Organen wie bei Ziesel I der ersten Serie.

Ziesel II getödtet 14. VIII. nach 3 Tagen.

Mikroskopisch:

Netz: Die Zellanhäufungen längs der Gefässe enthalten massenhafte Bacillen, im Uebrigen gleichen die Verhältnisse denen des ersten Ziesel.

Leberschnitte enthalten ganz vereinzelte in den Capillaren liegende Häufchen von etwa 6—10 kleinen Zellen mit rundlichem oder mehr gelapptem Kern (Leukocyten), von welchen einige Bacillen tragen.

In der Milz liegen ziemlich häufig Bacillen, vielfach eingeschlossen in mononucleäre Leukocyten, bisweilen auch frei, in der Peripherie der Malpighi'schen Körperchen und in den grösseren Bluträumen.

Ziesel III getödtet 16. VIII. nach 5 Tagen.

Die mikroskopischen Befunde im Netz und in Leberschnitten entsprechen denen des Ziesels II der ersten Serie.

Die übrigen Organe bieten nichts Bemerkenswerthes dar.

Ziesel IV getödtet 18. VIII. nach 7 Tagen.

Makroskopisch:

Vereinzelte grauweisse Knötchen im Netz, sonst nichts Auffallendes.

Mikroskopisch:

Leber- und Milzpräparate gleichen im Allgemeinen denen von dem entsprechenden Ziesel der ersten Serie. In den sehr kleinen Leberknötchen finden sich vielfach rothe Blutkörperchen.

Ziesel V getödtet 22. VIII. nach 11 Tagen.

Makroskopisch:

Netz nicht zusammengerollt. Milz gering vergrössert.

Mikroskopisch:

Im Netz liegen dichte, spindelförmige Zellstränge längs der Gefässe, daneben kleinere Knötchen in den Maschen (bestehend aus Leukocyten und gewucherten grösseren Zellen). Karyokinesen sind ziemlich zahlreich an den Bindegewebszellen und Endothelien der Capillaren, seltener an Endothelzellen des Netzes zu beobachten.

Leber- und Milzschnitte unterscheiden sich kaum von denen des vorhergehenden Ziesels.

Ziesel VI getödtet 26. VIII. nach 15 Tagen.

Makroskopisch
fällt ausser einer geringen Milzvergrösserung nichts auf.

Mikroskopisch:

In frischen Milzpräparaten bewegen sich nur die Leukocyten. Einzelne grössere Zellen, von denen es fraglich ist, ob sie Riesenzellen darstellen, haben keine Eigenbewegung.

Das aufgespannte Netz enthält stellenweise nur sehr spärliche Knötchen, die meist aus mono- und polynucleären Leukocyten bestehen und nur vereinzelte Bacillen in den Zellen führen. Die zahlreichen kleinen und grösseren Knötchen, welche in Leberschnitten sich am häufigsten in der Nähe der Centralvenen befinden, enthalten vielfach Riesenzellen, die grösseren Knötchen fast regelmässig. Die Kerne derselben zeigen vielfach Figuren, welche man als Abschnürungsvorgänge auffassen muss, an einzelnen Kernen ist hierbei die chromatische Substanz deutlich vermehrt. Die spärlichen Tuberkelbacillen, welche in den Zellen des Knötchens liegen, sind alle gut gefärbt, in gelbe Körper umgewandelte werden nur selten und dann in den Riesenzellen liegend angetroffen. Die Riesenzellen, welche in Milzschnitten innerhalb der MALPIGHI'schen Körper vorhanden sind, gleichen mit ihren theilweise noch lappig verzweigten, vielfach eingebuchteten Kernformen, den in der Leber gefundenen. Tuberkelbacillen werden sehr selten in den epithelioiden Zellen constatirt, in den Riesenzellen werden sie vermisst. Wurstförmige Körper sind äusserst selten in den Riesenzellen anzutreffen. In den Lungenschnitten enthalten die an einer Stelle gefundenen, peribronchialen Leukocytenanhäufungen nur selten einige Bacillen in den Zellen.

Ziesel VII getödtet 30. VIII. nach 19 Tagen.

Makroskopisch:
Keine auffallenden Veränderungen.

Mikroskopisch:

Im Netz: Infiltration der Maschen mit polynucleären Leukocyten und grösseren Zellen mit blassem Kern. Die mässig zahlreichen Bacillen liegen meist in den Zellen. In Leberschnitten sind die Knötchen kleiner wie beim vorhergehenden Ziesel, doch enthalten schon die ganz kleinen deutliche Riesenzellen, deren Kerne theilweise voneinander abgegrenzt sind und eine runde Gestalt haben, theilweise noch in der Form einer lappig verzweigten Masse zusammenhängen. Grau gefärbte (bei Hämatoxylinfärbung) und gelblich glänzende, wurstförmige Körper werden bisweilen in den Riesenzellen gesehen. Vielfach und zwar hauptsächlich in den grösseren Riesenzellen sind sie miteinander zu klumpigen Massen verschmolzen, deren Zusammensetzung häufig noch deutlich bemerkbar ist. In den Epithelioidzellen liegen die Exemplare gewöhnlich vereinzelt und zeigen scharfe Contouren. Tuberkelbacillen werden selten in den epithelioiden Zellen und Riesenzellen gefunden.

Zahlreiche Riesenzellen sind in Milzschnitten vorhanden. Dieselben liegen sowohl innerhalb der Knötchen in den MALPIGHI'schen Körperchen als auch oft frei in den grösseren Bluträumen (Venen?) der Milz. Gut gefärbte Tuberkelbacillen sieht man in den Epithelioidzellen selten, umgewandelte in mässig reichlicher Anzahl sowohl in den Riesenzellen als auch schon in den Epithelioidzellen.

Lungenpräparate entsprechen denen des Ziesel VI.

Ziesel VIII getödtet 4. IX. nach 24 Tagen.

Makroskopisch:
Wie Ziesel VII.

Mikroskopisch:

In frischen Milzpräparaten lebhafte Bewegung der kleinen Leukocyten und auch grösserer einkerniger Zellen, welche bisweilen kleine, stark lichtbrechende Körnchen im Innern enthalten.

In Netzpräparaten ist eine Bildung von eigentlichen Knötchen verhältnissmässig spärlich anzutreffen. Dieselben haben die öfter beschriebene Zusammensetzung und enthalten nur spärliche Bacillen. Riesenzellen sind nicht vorhanden. Leberschnitte zeigen kleine und einzelne grössere Tuberkel mit kleinen Riesenzellen, in welchen die wurstförmigen Körper deutlich, wenn auch nicht sehr häufig, aufzufinden sind. Bacillen sind in den epithelioiden Zellen selten. Die Leberzellen enthalten feine Pigmentkörnchen: grössere Pigmentklumpen liegen bisweilen in den Knötchen.

In Milzschnitten setzen sich die Knötchen aus Epithelioid- und kleinen Riesenzellen zusammen, gut gefärbte Bacillen sind äusserst selten anzutreffen, aber auch wurstförmige Körper in den Riesenzellen nur sporadisch.

Ziesel IX getödtet 14. IX. nach 34 Tagen.

Makroskopisch:
Ausser einer geringen Milzvergrösserung nichts Bemerkenswerthes.

Mikroskopisch:

In frischen Milz- und Leberpräparaten sind nur bewegliche kleine Leukocyten aufzufinden.

Das ausgespannte Netz enthält nur in der Nähe der Gefässe an einzelnen Stellen spindelförmige Zellanhäufungen mit ganz vereinzelten Bacillen.

In Leberschnitten kann man nur wenige, kleine Knötchen antreffen, welche auch Riesenzellen beherbergen. Die Riesenzellen sind oft nur von einigen Epithelioidzellen und Leukocyten umgeben, es existiren jedoch auch solche, die ganz frei, nur von Leberzellen umschlossen, in den Capillaren liegen. Gelbliche wurstförmige Körper, welche bisweilen noch einen feinen Strich im Innern erkennen lassen, kommen in den Riesenzellen, aber auch schon vielfach in den Epithelioidzellen vor. Vereinzelte Bacillen werden in Epithelioidzellen erst nach langem Suchen gefunden.

In der Milz sind epithelioide Zellen und ganz vereinzelte Riesenzellen vorhanden, Bacillen werden in mehreren Präparaten nicht gesehen.

Ziesel X getödtet 30. IX. nach 50 Tagen.

Makroskopisch
ist nur das Vorkommen von einzelnen grauen Knötchen in der Leber hervorzuheben.

Mikroskopisch:

Frische Präparate wie bei Ziesel IX.

Auch die Verhältnisse in den Präparaten des ausgespannten Netzes sind die gleichen wie bei diesem Ziesel.

In der Leber handelt es sich meist um vereinzelte grössere Tuberkel mit spärlichen Riesenzellen und mässig zahlreichen Bacillen, welche grösstentheils in den Epithelioidzellen liegen. Milzschnitte lassen keine auffallende Veränderungen erkennen: sie zeigen weder typische Knötchen noch Riesenzellen.

Ziesel XI getödtet 19. XI. nach 100 Tagen.

Makroskopisch:

Ausser einer gering vergrösserten Milz und vereinzelten, kleinen, grauen Knötchen auf der Leberoberfläche nichts Auffallendes.

Mikroskopisch:

Frische Milz- und Leberpräparate: wie bei den vorhergehenden Zieseln.

In Netzpräparaten sind die Knötchen ebenso spärlich wie bei Ziesel IX; es finden sich jedoch in ihnen auch kleine Riesenzellen, in welchen aber keine wurstförmigen Körper oder Bacillen anzutreffen sind. Bacillen sind äusserst selten in den Präparaten. Bemerkenswerth ist noch die Anwesenheit von kleineren und grösseren, zum Theil in den Zellen gelegenen, gelben, rundlichen Pigmentklümpchen und -schollen innerhalb der Knötchen. Leberschnitte zeigen in etwas reichlicherer Menge wie bei Ziesel X typische grosse Tuberkel mit einzelnen kleinen Riesenzellen. Im Centrum eines Knötchens ist einmal deutlicher Kernzerfall, hauptsächlich an den polynucleären Leukocyten, zu constatiren. Bacillen liegen in geringer Zahl an der Peripherie der Knötchen, woselbst sich ausserdem noch kleine Pigmentklümpchen angesammelt haben.

In den Milzschnitten sind nur vereinzelte Epithelioidzellen in den Malpighi'schen Körpern anzutreffen.

Ziesel XII gestorben 11. IV. 94 nach 243 Tagen.

Das Thier war beträchtlich abgemagert.

Makroskopisch

ist ausser einigen sehr kleinen grauen Knötchen im Netz und Mesenterium nichts Auffälliges zu bemerken.

Mikroskopisch:

In den, längs der Gefässe sich an einzelnen Stellen hinziehenden, Zellanhäufungen der Netzpräparate werden Riesenzellen nicht gesehen, auch nicht Tuberkelbacillen, dagegen ist die Ansammlung von gelben Pigmentkörnchen und -schollen, welche mit Schwefelammonium oder Ferrocyankalium und Salzsäure eine positive Eisenreaction liefern, ebenso reichlich wie bei Ziesel XI.

Schnittpräparate der Leber weisen nur noch vereinzelte, stark mit Pigmentkörnchen infiltrirte Knötchen, in welchen keine Bacillen zu entdecken sind, auf.

Auch in Milzschnitten ist der Reichthum an gelben Pigmentklumpen auffallend, daselbst ist jedoch von eigentlichen Knötchen nichts mehr zu sehen, auch werden Bacillen vermisst.

Ziesel XIII gestorben 28. V. 94 nach 290 Tagen.

Makroskopisch:

Keine bemerkenswerthen Veränderungen.

Mikroskopisch:

In Netzpräparaten nehmen die vereinzelten kleinen Häufchen von polynucleären Leukocyten und grösseren Zellen mit blassem Kern stets die unmittelbarste Nähe der Gefässe ein. Riesenzellen, Tuberkelbacillen und auch Pigment werden vermisst.

Schnittpräparate von Milz und Leber bieten keine von den bei Ziesel XII gefundenen abweichenden Verhältnisse dar.

Es erübrigt noch, den Befund, welchen die zur Controlle geimpften Thiere darboten, kurz anzuführen.

Von den mit Säugethiertuberkulose geimpften Meerschweinchen stirbt das eine am 24. VIII. 93 d. h. nach 13 Tagen und zeigt bei der Obduction eine deutliche Tuberkulose der Bauchhöhlenorgane. An der Impfstelle befindet sich ein Abscess. Das Netz ist zusammengerollt und enthält einzelne Käseherde. An der vergrösserten Milz sind graue Knötchen sichtbar, auch vereinzelte auf der Leberoberfläche. Die Inguinaldrüsen der geimpften Seite sind deutlich vergrössert.

Das zweite Meerschweinchen stirbt am 24. IX. 93, nach 44 Tagen. Das Thier hat bedeutend an Gewicht verloren. Bei der Obduction findet sich an der Impfstelle ein Abscess, Vergrösserung der Inguinaldrüsen, ferner starke Netz-, Leber- und Milztuberkulose. Auch die Lungen sind mit kleinen grauen Tuberkeln durchsetzt.

Das mit Hühnertuberkulose geimpfte Huhn stirbt am 11. V. 94 nach 273 Tagen.

Die Obduction ergiebt einen haselnussgrossen, sehr harten, im Innern stellenweise bröckliche, gelbliche Massen führenden Knoten an der Impfstelle, enorme Mengen von stecknadelkopfgrossen Knötchen auf dem parietalen und visceralen Peritoneum, gleiche Knötchen in der Leber, wo sich ausserdem noch grössere Käseherde finden, vereinzelte mit gelblichem, bröcklichem Inhalt versehene Knoten in der Milz. In den Lungen werden keine bemerkenswerthen Veränderungen gefunden.

Aus der Leber lassen sich die Hühnertuberkulosebacillen mit Leichtigkeit rein züchten.

Fasse ich die oben ausgeführten Mittheilungen über den Verlauf des nach Impfung von Säugethiertuberkulose und Hühnertuberkulose bei den Zieselmäusen auftretenden Processes kurz zusammen, so ergiebt sich Folgendes:

Es entwickelt sich nach der Einbringung der Reinculturen in die Bauchhöhle bei den Thieren der beiden Versuchsserien die Tuberkelbildung in gleicher Weise zunächst im Netz, um dann nach einigen Tagen sich auch auf die Leber und Milz auszubreiten. Während aber bei den mit Säugethiertuberkulose geimpften Zieseln der mit Zellemigration und Wucherungsvorgängen einhergehende Process an Intensität zunimmt und eine starke Vermehrung der eingeimpften Tuberkelbacillen stattfindet, überschreiten die tuberkulösen Gewebsveränderungen bei den Hühnertuberkulose-Zieseln nicht eine gewisse Grenze.

Niemals sah ich bei diesen die mächtige Knotenbildung und Zusammenballung des Netzes zu einem harten, nur an einzelnen Stellen durch Gewebsnekrose erweichten Strang, welchen man schon frühzeitig nach der Injection von Bacillen der Säugethiertuberkulose zu Gesicht bekommt; stets lag das Netz frei und leicht ausbreitbar auf den Darmschlingen, wenn sich auch kleinere Knötchen in ihm gebildet hatten.

In der Leber und Milz führen beide Arten der Tuberkelbacillen zu einem Auftreten von kleinen oder grösseren Knötchen, welche auch in gleicher Weise unter Betheiligung verschiedener Zellarten aufgebaut

sind, doch schliessen sich hiernach bei den mit Säugethiertuberkulose geimpften Thieren regressive Veränderungen an, welche den Untergang der Zellen und zwar zuerst der kleinen polynucleären Leukocyten, später der grösseren Zellen verursachen. Der günstigere Verlauf der Hühnertuberkulose findet darin seine Begründung, dass eine intensivere Wucherung nicht statt hat. Der durch die Bacillen resp. ihre Giftsubstanzen ausgeübte Reiz scheint sich bald zu erschöpfen, er löst nicht mehr neue Zellwucherungen bez. eine Emigration von Leukocyten aus, auch vermag er nicht zur Nekrose führende Schädigungen der Zellen zu setzen und es scheint dann allmählich eine Rückbildung der entwickelten tuberkulösen Herde vor sich zu gehen.

Auf die interessante und immer noch viel umstrittene Entwicklung des Tuberkels hier näher einzugehen, muss ich mir versagen, da eine ausführlichere Darstellung derselben über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen würde.

Ich erinnere daran, dass sich hauptsächlich zwei Meinungen bezüglich der Herkunft der Tuberkelzellen gegenüberstehen. Die eine ist von Baumgarten in erster Linie begründet und nachdrücklich vertreten, und wird wohl auch von den meisten Pathologen zur Zeit getheilt.[1]) Sie sieht in der Tuberkelbildung den Ausdruck einer durch die Wirkung der Tuberkelbacillen hervorgerufenen und unter typischer, mitotischer Kerntheilung verlaufenden Proliferation der fixen Zellen des Gewebes.

Diese Auffassung ist von Metschnikoff[2]) vor Allem und anderen Autoren, Stchastny[3]), Yersin[4]), Borrel[5]), lebhaft bekämpft worden. Diese weisen die hauptsächlichste Rolle bei der Bildung des Tuberkels den mobilen Zellen, und zwar sowohl den kleineren polynucleären, als auch den mit grösserem blassen Kern versehenen Leukocyten, den sog. Blutmakrophagen zu. In der Leber sollen sich nach Metschnikoff auch die Endothelzellen der Lebercapillaren, nachdem sie sich von der Capillarwand abgelöst haben, an dem Aufbau des Tuberkels beteiligen. Die Anschauung dieser Forscher entspricht also der früher von Ziegler[6]) zuerst über die Bildung der Tuberkelelemente entwickelten.

[1]) Kostenitsch u. Wolkow, welche im Laboratorium von Prof. Straus in Paris die Entwicklung des experimentellen Tuberkels bearbeiteten, gelangten gleichfalls zu Resultaten, welche im Wesentlichen die Beobachtungen von Baumgarten bestätigten. (Archives de médecine expérim. et d'anat.-path., 1892, p. 741.)

[2]) a. a. O. und Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892, p. 191.

[3]) a. a. O.

[4]) Annales de l'Institut Pasteur, 1888.

[5]) Annales de l'Institut Pasteur, 1893, Nr. 8, 1894, Nr. 2.

[6]) Ueber die Herkunft der Tuberkelelemente. Würzburg 1875.

Einen zwischen diesen beiden Theorieen vermittelnden Standpunkt nehmen verschiedene andere Autoren ein, indem sie eine active Betheiligung sowohl der Leukocyten als auch der fixen Gewebszellen für die Bildung des Tuberkels in Anspruch nehmen.

Ich nenne von diesen Pawlowski [1]), welcher sich mit dem Studium der Gelenktuberkulose beschäftigte und Dobroklonski [2]), welcher die Tuberkulose des Peritoneums und der Leber untersuchte.

Auf Grund meiner eigenen, vorher unter den mikroskopischen Befunden besonders am Netz, an der Leber und an der Milz mitgetheilten Beobachtungen glaube ich mich hinsichtlich dieses Punktes dahin aussprechen zu können, dass sich zunächst eine Betheiligung der Leukocyten in unzweideutiger Weise geltend macht. Sowohl im Netz als auch in der Leber bilden bei der von mir gewählten Impfmethode Leukocytenansammlungen das Primäre, und zwar zeigen sich im Netz zuerst bacillenhaltige Leukocyten in der Peripherie der Blutgefässe, in der Leber inmitten der Blutcapillaren. Ausser den kleinen polynucleären und mononucleären Leukocyten finden sich in den grösseren Knötchen auch grössere Zellen, welche einen blassen, runden oder länglichen oder auch eingebuchteten Kern zeigen, und endlich typische grosse sog. epithelioide Zellen mit bläschenförmigem länglich runden Kern. Da sich in den Knötchen alle Uebergänge zwischen einkernigen Leukocyten und den grösseren sog. epithelioiden Zellen finden, so erscheint die Annahme, dass die letzteren wenigstens zum Theil aus den ersteren herstammen, nicht ungerechtfertigt zu sein. Ausserdem treten dann Wucherungen an den fixen Gewebszellen, kenntlich durch die mitotischen Theilungsfiguren an den Kernen derselben, hinzu. Im Netz waren derartige Karyomitosen an den Bindegewebszellen, den grossen Endothelzellen des Netzes und den Endothelzellen der Capillargefässe, ferner an den Bindegewebszellen der Adventitia der grösseren Blutgefässe deutlich vorhanden.

In der Milz etablirten sich die ersten Epithelioidzellherde in den Malpighi'schen Körperchen und waren Mitosen der Zellkerne in der Umgebung dieser Herde reichlich bemerkbar. Ob dieselben den Zellen des Stromas oder den in den Maschen desselben liegenden Lymphzellen angehörten, konnte ich nicht entscheiden. Auch ist die Frage, wie viele von den unter diesen Verhältnissen auftretenden Kerntheilungen auf eine durch die Tuberkelbacillen hervorgerufene pathologische Zellwucherung und wie viele auf eine bekanntermaassen schon unter normalen Verhältnissen in den Malpighi'schen Körperchen reichlich bemerkbare Zellvermehrung zurückzuführen sind, nicht mit Sicherheit zu beantworten.

[1]) Annales de l'Inst. Pasteur, 1892, p. 116, und Vratsch 1889, p. 166 (russisch).

[2]) Archives de méd. expér. et d'anat.-path., 1890, S. 253.

Mit genügender Bestimmtheit fand ich dagegen Mitosen an den Bindegewebszellen der Milztrabekel in der Nähe tuberkulöser Herde, ferner auch solche an den Endothelzellen der Gefässe.

Es waren auch inmitten der Milzgefässe selbst bisweilen Mitosen an Zellen, die zwischen rothen Blutkörperchen lagen, vorhanden. Ob es sich hierbei um mitotisch sich theilende weisse Blutkörperchen oder abgelöste Endothelzellen handelte, muss zweifelhaft gelassen werden.

Wie aus diesen Ausführungen hervorgeht, ist überhaupt die Möglichkeit, über die Entstehung der Epithelioidzellen in der Milz ein genaues Bild zu gewinnen, mit grossen Schwierigkeiten, wegen der eigenthümlichen complicirten Structur derselben, verknüpft.

Einfacher lagen die Verhältnisse in der Leber. Wie ich schon früher erwähnt habe, wurde als erste auffällige Veränderung in diesem Organ das Auftreten von kleinen Leukocyten an einzelnen Stellen innerhalb der Blutcapillaren registrirt. Es treten dann Kerntheilungen an den Endothelzellen der Capillaren auf, wobei bisweilen ein Ablösen der in Karyomitose begriffenen Endothelzelle von der Gefässwand, welches auch Baumgarten beschreibt, zu constatiren war. Ausserdem wiesen auch die Bindegewebszellen der Wände der grösseren Venen, die Epithelzellen der Gallengänge, welche innerhalb der Knötchen oder neben diesen lagen, typische Kerntheilungsfiguren auf. In verhältnissmässig wenigen Fällen waren auch an den Leberzellen Kerntheilungsbilder sichtbar, freilich lagen die betreffenden Zellen nur äusserst selten in der Nähe tuberkulöser Knötchen oder tuberkelbacillenhaltiger Zellen, meist in grösserer Entfernung von denselben. Ich möchte diese sichere, wenn auch seltene Beobachtung deswegen hier hervorheben, weil Stschastny niemals in Leber und Milz an den fixen Zellen Kerntheilungen gefunden zu haben behauptet. Ob diese Kerntheilungen an den Leberzellen den Zweck haben, Material für den Aufbau des Tuberkels in der Leber zu liefern, ist mir sehr fraglich. Vielmehr neige ich mich der Ansicht zu, dass es sich hierbei um einen physiologischen Vorgang, die Bildung neuer Leberzellen, handelt.

Für die Beurtheilung der Entwicklung der Epithelioidzellentuberkel in der Lunge erwies sich das von mir untersuchte Material als zu wenig geeignet. Doch entsprachen die Befunde den in den übrigen Organen erhobenen vollständig. Auch hier zunächst das Erscheinen von bacillenhaltigen Leukocyten in der Peripherie der Gefässe und dann die Wucherung der fixen Gewebszellen, besonders der Alveolarepithelien.

Nach der Auffassung, die ich mir auf Grund meiner Beobachtungen über die Bildung des Tuberkels und speciell die Herkunft der sog. epithelioiden Zellen machen muss, betheiligen sich an derselben sowohl die Leukocyten, als auch die fixen Gewebszellen. Eine Mitwirkung der Leukocyten, welche zuerst auf dem Feld erscheinen, an der Production

der epithelioiden Zellen lässt sich meines Erachtens nicht von der Hand weisen, wie das z. B. Baumgarten thut.

Bevor ich mich zu der Besprechung der Bildung der Riesenzellen und ihrer Bedeutung für den tuberkulösen Process beim Ziesel wende, will ich erst auf das Verhältniss der Tuberkelbacillen zu den Zellen überhaupt eingehen.

Es ist gerade bei der Tuberkulose schon lange bekannt, dass sich die Bacillen hauptsächlich in den Zellen finden, doch stehen sich hinsichtlich der Frage, wie die Bacillen in die Zellen hineinkommen, hier wieder die Ansichten von Metschnikoff und Baumgarten gegenüber.

Während ersterer behauptet, dass die Tuberkelbacillen in allen Fällen schon in kurzer Zeit von den Zellen aufgenommen werden, und zwar hauptsächlich von Wanderzellen, welche auch dann die Verbreitung in das Gewebe besorgen, hält Baumgarten eine Aufnahme der Bacillen durch Wanderzellen für ein mehr gelegentliches Vorkommen. Nach ihm verbreiten sich die Tuberkelbacillen im Gewebe einmal, indem sie durch den Saftstrom passiv fortbewegt werden, dann aber hauptsächlich durch ihre selbständige active Wachsthumsbewegung. Man findet sie in der Intercellularsubstanz, in den Saftlücken, meistens aber in den fixen Gewebszellen.

In den von mir untersuchten Präparaten sah ich sowohl bei der Säugethiertuberkulose als auch bei der Hühnertuberkulose der Ziesel weitaus die Mehrzahl der Tuberkelbacillen in Zellen, und zwar in den ersten Stadien des Processes hauptsächlich in Wanderzellen, eingelagert.

Frei im Gewebe liegende Bacillen fand ich öfter im Beginn der tuberkulösen Erkrankung, auch im Innern der Gefässe konnte ich solche bisweilen nachweisen. Sie lagerten dann, wie man besonders deutlich in den Venen und Capillaren der Leber constatiren konnte, manchmal in Plasmaklümpchen eingebettet an der Wand der Capillaren oder auch frei im Innern der grösseren Venen.

Wenn diese freiliegenden Bacillen im Verhältniss zu den von Zellen eingeschlossenen auch nur einen geringen Procentsatz darstellten, so beweisen sie doch, dass eine Phagocytose nicht immer in so unbedingter Weise stattfindet, wie Metschnikoff anzunehmen scheint.

In den späteren Stadien der Säugethiertuberkulose, welche sich beim Ziesel durch eine enorme Wucherung der Tuberkelbacillen und eine, Hand in Hand mit dieser einhergehende Nekrose der Zellen auszeichneten, war natürlich die Anzahl der frei gelegenen einzelnen Bacillen und Bacillenhaufen eine kolossal grosse.

Was das weitaus häufigere Vorkommen der Bacillen in den Zellen anbetrifft, so bemerkte ich dieselben sowohl in Wanderzellen als auch in fixen Gewebszellen.

Für die Demonstrirung dieser Verhältnisse lieferte das Netz der Ziesel besonders klare Bilder (solange sie nicht, was nur bei den mit

Säugethiertuberkulose geimpften Zieseln vorkam, durch nekrotisirende Processe getrübt wurden). Während in diesem die hauptsächlich in unmittelbarster Nähe der Gefässe gelegenen, zahlreichen Leukocyten vielfach in ihrem Innern einen oder mehrere Bacillen erkennen liessen, war an anderen Stellen, an welchen die zellige Infiltration des Gewebes einen noch wenig ausgesprochenen Charakter zeigte, die Anwesenheit von vereinzelten Bacillen in den fixen Bindegewebszellen und auch Endothelzellen mit Sicherheit nachzuweisen.

In der Leber boten sich ähnliche Erscheinungen bezüglich der Aufnahme der Tuberkelbacillen durch polynucleäre Leukocyten und grössere, einkernige Wanderzellen in den Capillargefässen und auch grösseren Venen dar, die Betheiligung der fixen Zellen war nur insofern ersichtlich, als sich selten in den Endothelzellen der Capillargefässe Tuberkelbacillen fanden, die Leberzellen selbst waren, soviel ich an zahlreichen Präparaten sehen konnte, immer frei von Bacillen.

Waren schliesslich in den Organen typische Epithelioidzellen und Riesenzellentuberkel zur Entwicklung gekommen, so bildeten diese Zellen den hauptsächlichsten Sitz der Tuberkelbacillen und seltener nur sah man Leukocyten als Bacillenträger fungiren.

Während bis jetzt die Einwirkung der Tuberkelbacillen auf die Zellen nur insofern berücksichtigt worden ist, als sie eine Proliferation resp. Emigration derselben verursachte, welche zur Bildung von Epithelioid- bezüglich Riesenzellentuberkeln führte, ist die Frage nach dem weiteren Schicksal der Zellen des Tuberkels noch nicht erörtert worden.

Metschnikoff hatte bei seinen mit Hühnertuberkulose inficirten Zieseln ermittelt, dass auch nach langer Dauer der Erkrankung eine Nekrose der Riesenzellen ausserordentlich selten und die Bildung käsiger Detritusmassen, welche das letzte Stadium des tuberkulösen Processes darzustellen pflegen, überhaupt nicht aufzufinden waren.

Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch ich hinsichtlich der mit Hühnertuberkulose geimpften Zieselmäuse. Anders lagen jedoch die Verhältnisse bei den mit Säugethiertuberkulose geimpften Thieren, wie ich schon mehrfach früher betont habe. Hier war „der Sieg der Tuberkelbacillen über die Zellen“ vielfach sehr klar ausgeprägt; es handelte sich um eine wirkliche Vernichtung der Zellen.

Am ersten und regelmässigsten konnte ich mich an Präparaten der Netzdrüsen und des zusammengerollten Netzes überzeugen, dass auch schon verhältnissmässig bald nach der Infection mit Tuberkelbacillen infolge der Einwirkung der ausserordentlich rasch wuchernden Bacillen ein Zerfall der Leukocyten und epithelioiden Zellen eintritt. Die Zeichen der beginnenden Nekrose fand ich in einem Falle (bei den früheren Untersuchungen) schon acht Tage nach der Injection von Reincultur der Säugethiertuberkulose in die Bauchhöhle. An den Stellen, wo eine grosse Anzahl Bacillen sich angesammelt hatte, waren die Zellcontouren beson-

ders der mehrkernigen Leukocyten unregelmässig geworden oder überhaupt nicht mehr deutlich zu erkennen. Die Kerne dieser Zellen waren in verschieden grosse Stücke zerbröckelt, welche dieselbe Affinität zu Kernfärbemitteln (Hämatoxylin und Anilinfarben) zeigten, wie die Kerne selbst. Zwischen den Chromatinkörnern und -klumpen, welche hiernach als Abkömmlinge der zerstörten Kerne hauptsächlich der polynucleären Leukocyten anzusehen sind, waren die Kerne der epithelioiden Zellen oft noch deutlich sichtbar. In weiter fortgeschrittenen Stadien bekamen auch sie ein glasiges Aussehen, färbten sich schlecht und verschwanden ebenfalls in dem allgemeinen Kerndetritus, in welchem Chromatinkörner von verschiedener Gestalt und Färbungsintensität noch lange Zeit nachweisbar waren.

Eine gleichmässige, die Kernfärbung nicht mehr annehmende Nekrose des ganzen Zellgewebes habe ich bei den Säugethiertuberkulose-Zieseln nicht oft gesehen.

In dem zusammengerollten Netz und den Drüsen desselben machte sich die Wucherungsenergie der Tuberkelbacillen ganz besonders geltend, und waren diese Organe gerade die Stätten, wo die Bacillen stets in reichlichster Menge angehäuft waren, sodass schon bei der Untersuchung von Schnittpräparaten mit schwacher Vergrösserung die bacillenhaltigen Stellen durch ihre rothe Farbe (bei Färbung mit Carbolfuchsin) auffielen.

Die nekrotisirende Wirkung der Bacillen der Säugethiertuberkulose war bei meinen Untersuchungsobjecten nicht nur auf die Lymphdrüsen beschränkt, sondern sowohl in der Milz als auch in der Leber erkennbar. Freilich erreichten die Erscheinungen des Untergangs der Zellen lange nicht die Ausdehnung und Intensität wie in den Lymphdrüsen, doch war auch die Anzahl der Tuberkelbacillen in den anderen Organen gewöhnlich bedeutend geringer.

Bildungsweise der Riesenzellen.

Die Frage nach der Entstehung der Riesenzellen bildet trotz der zahlreichen Untersuchungen, welche zu ihrer Beantwortung angestellt sind, immer noch einen dunklen Punkt in der Pathologie, und die Ansichten der Bearbeiter dieses Capitels gehen vielfach weit auseinander.

Ich unterlasse es hier, auf die interessanten, theilweise experimentellen Untersuchungen über die sogenannten Fremdkörperriesenzellen, d. h. Riesenzellen, welche sich um zufällig in das Gewebe gerathene oder mit Absicht eingeführte Körper gebildet haben, einzugehen und verweise besonders auf die Arbeiten von E. Marchand[1]), F. Marchand[2]), Lau-

[1]) Virch. Arch., Bd. 93, S. 518.
[2]) Beiträge zur path. Anatomie, 1889, IV, S. 1.

LANIÉ[1]), in welchen sich auch die Literatur über diesen Gegenstand zusammengestellt findet. Auch übergehe ich die veralteten Anschauungen von HERING[2]), CORNIL und RANVIER[3]) u. A. über die Bildung der Riesenzellen und beschränke mich hier darauf, festzustellen, dass man zwei Möglichkeiten der Riesenzellenbildung annimmt. Nach der einen Ansicht soll dieselbe durch das Zusammenfliessen und die Verschmelzung mehrerer Zellen zu Stande kommen, nach der anderen durch die Vermehrung der Kerne, unter gleichzeitigem Wachsthum des Protoplasmas, einer einzigen Zelle.

Als Vertreter der ersten Meinung führe ich hier hauptsächlich KRAUS[4]), F. MARCHAND[5]), KIENER[6]), YERSIN[5]), BORREL[5]) an.

METSCHNIKOFF hält einen derartigen Entwicklungsmodus der Riesenzellen nicht für den einzigen, er fand ihn bei der Kaninchentuberkulose, wobei durch das Zusammenfliessen von zwei oder mehreren Epithelioidzellen die Vereinigung zu einem vielkernigen Ganzen stattfand, ohne dass die Kerne irgend welche namhafte Veränderungen aufwiesen. Für die Entstehung der Riesenzellen nimmt er eigenthümliche Proliferationsvorgänge an den Kernen der Epithelioidzellen in Anspruch, auf welche ich noch zurückkommen werde. Auch YERSIN ist der Ansicht, dass nicht immer nur auf dem Wege der Verschmelzung eine Riesenzellenbildung stattfindet, sondern lässt dieselbe in manchen Fällen auch durch Kerntheilung aus einer Mutterzelle hervorgehen.

KOSTENITSCH und WOLKOW[5]) halten die Riesenzellen für plasmatische Formationen, welche durch Confluenz und Imbibition zellige Elemente einhüllen; die Kerne der letzteren vermehren sich, werden aber von der Plasmamasse zusammengehalten.

Für die zweite Auffassung, die Entstehung der Riesenzelle aus einer Zelle durch Theilung der Kerne, haben sich gleichfalls zahlreiche Autoren ausgesprochen. Auf die Theorie WEIGERT's habe ich schon am Anfang der Arbeit hingewiesen. BAUMGARTEN[7]) gelang es zuerst, einen sicheren Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung zu liefern.

Er konnte die Entwicklung vielkerniger Zellen durch eine mit der Bildung mehrfacher typischer karyokinetischer Figuren, welche zu gleicher Zeit in einer grossen Epithelioidzelle eines Tuberkels sichtbar waren, einhergehende Kernvermehrung feststellen. Seine Befunde bestätigen also die Behauptung FLEMMING's[8]), dass sich die mehrkernigen Zellen in

[1]) Étude critique et expérim. sur les cellules géantes normales et pathologiques. Thèse. Lyon 1888.
[2]) Studien über Tuberkulose, 1873.
[3]) Manuel d'histologie pathologique, 1884, S. 239.
[4]) Virch. Arch., Bd. 95, p. 249.
[5]) a. a. O.
[6]) Arch. de la physiol. norm. et path. 1880, t. VII.
[7]) Zeitschrift für klin. Med., Bd. IX, S. 136 u. 253.
[8]) Zellsubstanz, Kern und Kerntheilung, 1882, S. 331 f.

Thiergeweben durch indirecte Kerntheilung, bei welcher Zelltheilung ausgeblieben ist, erklären lassen, auch für die vielkernigen Zellen des Tuberkels.

Arnold [1]) beschreibt das Vorkommen der von ihm als indirecte Fragmentirung bezeichneten Kerntheilung an den Kernen der Riesenzellen skrophulöser Lymphdrüsen.

Metschnikoff [2]) und Stschastny [2]) lassen die Riesenzellen in den tuberkulösen Herden bei den Zieselmäusen durch Auswachsen einzelner Epithelioidzellen unter einer eigenthümlichen „mitotischen Knospung" des Nucleus entstehen. Die Radien der an den epithelioiden Zellen auftretenden, meist sternförmig gestalteten, Kerntheilungsfigur schwellen keulenförmig an, die peripheren Theile derselben werden in neue Kerne umgewandelt, welche nur durch einen dünnen Faden mit den übrigen Theilen des Sternes verbunden bleiben. Schliesslich verschwinden auch diese feinen Stiele.

Neben dieser Entwicklung beobachteten beide Forscher auch eine einfachere Bildung der Riesenzellenkerne, indem sich der gelappte Kern einer Epithelioidzelle in mehrere Tochterkerne durch Fragmentirung (Arnold) theilte.

In Berücksichtigung der Ergebnisse meiner eigenen Untersuchungen hinsichtlich dieser Frage, muss ich zunächst hervorheben, dass auch ich, ebenso wie zahlreiche andere Autoren, welche danach suchten, nicht das Glück gehabt habe, mit Sicherheit mehrfache karyomitotische Figuren in ein und derselben Riesenzelle aufzufinden und dadurch die Möglichkeit, sich durch typische indirecte Kerntheilung zu vermehren, auch für die Kerne der Riesenzellen zu beweisen. Zweimal bemerkte ich an kleinen Riesenzellen eine Theilung der Kerne, die ich sonst nie wieder in den zahlreichen Präparaten angetroffen habe. Es lagen dabei halbrunde, gut abgegrenzte Chromatinmassen sich mehrfach paarweise in der Zelle gegenüber und waren durch einzelne feine Fäden mit einander verbunden. Eine deutliche Anordnung des Chromatins in Fäden oder Schleifen konnte ich nicht sehen. (Fig. 4.)

Es ist mir fraglich, ob diese Art der Kerntheilung etwas mit der typischen Karyomitose zu thun hat.

Auch von der Darstellung Metschnikoff's und Stschastny's weichen meine Befunde insofern ab, als es mir an meinem Material nicht gelang, die Uebergangsstadien von den in Knospung begriffenen strahligen Kerntheilungsfiguren zu den Kernen der Riesenzellen zu constatiren.

Grosse sternförmige Karyomitosen sah ich an den Epithelioidzellen öfter, nie jedoch mit genügender Sicherheit die Umwandlung der einzelnen Radien in knospenartige Kerne. Viel häufiger waren die Bilder,

[1]) Virch. Arch., Bd. 98.
[2]) a. a. O.

welche auf den zweiten von Metschnikoff und Stschastny beschriebenen Entwicklungsmodus der Riesenzellenkerne hinwiesen, und ich neige mich auf Grund derselben zu der Annahme, dass die Kernvermehrung der Riesenzellen bei der Zieseltuberkulose hauptsächlich durch Abschnürung von Kernen aus einer grösseren Kernmasse, durch sogenannte Fragmentirung der Kerne der Epithelioidzellen zu Stande kommt.

Bisweilen ist mit dieser Art der Kerntheilung auch eine Chromatinvermehrung verbunden, und würde es sich nach der Bezeichnung von Arnold um eine indirecte Fragmentirung handeln. Häufiger fehlt jedoch die Chromatinvermehrung (directe Fragmentirung).

Dass eine Bildung von Riesenzellen auch durch Zusammenfliessen mehrerer Epithelioidzellen bei der Tuberkulose der Zieselmäuse vorkommt, halte ich nicht für ausgeschlossen. Im Netz und auch in den Organen der tuberkulösen Ziesel sah ich manchmal Gebilde, welche sich als charakteristische Riesenzellen präsentirten, aber bei genauerem Zusehen doch in ihrem Innern stellenweise die Contouren einzelner Zellen noch zeigten, und die Annahme nahe legten, dass zwischen mehreren Zellen ein Verschmelzungsprocess eingetreten war.

Hinsichtlich des Auftretens der Riesenzellen geht aus den Protocollen hervor, dass sowohl bei den mit Säugethiertuberkulose als auch bei den mit Hühnertuberkulose geimpften Thieren zu gleicher Zeit am 15. Tage nach der Inficirung die ersten Riesenzellen in den Organen mit Sicherheit constatirt wurden. Ihre Anzahl nahm im weiteren Verlauf der Krankheit zunächst zu, um sich dann innerhalb einer gewissen Grenze zu halten, und ging nur bei den Hühnertuberkulose-Zieseln, welche lange Zeit am Leben geblieben waren, schliesslich wieder herunter.

Was den Bau der Riesenzellen anbetrifft, so war besonders an den grösseren bisweilen deutlich eine hellere, fein granulirte centrale Partie von einer dunkleren äusseren Zone zu unterscheiden, eine Differenz, die mir in einigen Fällen besonders nach Fixirung der betreffenden Organe in Flemming'scher Lösung auffiel. Die Kerne, deren verschiedene Gestalt schon früher beschrieben ist, lagen vielfach in der Peripherie des Durchschnitts der Riesenzelle, d. h. in den Wandbezirken ihres Körpers, und der innere Raum enthielt keine Kerne. Häufig aber, und zwar bei den kleineren Riesenzellen, war diese sogenannte typische Anordnung der Kerne nicht vorhanden, vielmehr waren diese regellos im Protoplasma der Zelle verstreut oder auch mehr in der Weise angeordnet, dass ein kleiner Randbezirk, in welchem dann einige Bacillen oder gelbe wurstförmige Körper deponirt waren, frei blieb.

Wie die Grösse und die Kernzahl der Riesenzellen ausserordentlich schwankten, war auch die äussere Form derselben einer grossen Variation unterworfen. Bald war dieselbe mehr rundlich oder länglich gestaltet und zeigte verhältnissmässig scharf begrenzte Ränder, bald war sie unregel-

mässig, mit Ausläufern und Fortsätzen versehen. Eine typische Form für ihre Gestalt festzusetzen ist unmöglich.

Als Inhalt führten die Riesenzellen einmal Leukocyten, und zwar meist polynucleäre, welche gewöhnlich in einem Exemplar, selten zu mehreren in der Zelle gelegen waren, ferner Tuberkelbacillen, durchschnittlich in geringer Anzahl, und eigenthümliche, gelbliche, wurstförmige Körper. Letztere beide fanden sich besonders bei den kleineren Riesenzellen am Rande, in den kernfreien Partieen abgelagert, bei den grösseren nahmen sie mehr den centralen Theil ein.

Function der Riesenzellen.

Nach der Auffassung Metschnikoff's, welche ich in der Einleitung schon auseinandergesetzt habe, sind die Riesenzellen bei der Tuberkulose, ebenso wie die dieselben erzeugenden Epithelioidzellen, ausgesprochene Phagocyten; sie stellen eine mächtige Waffe des Organismus im Kampfe desselben gegen die Tuberkelbacillen dar. Es wird dies nicht nur durch ihre amöboiden Eigenschaften, sondern hauptsächlich durch häufigen Einschluss lebloser Fremdkörper documentirt, welche doch nur von den Zellen aufgenommen werden könnten.

Diese Folgerung klingt mit Rücksicht auf ihre erste Begründung eigenthümlich, nachdem man auf der vorhergehenden Seite der Arbeit Metschnikoff's gelesen hat, dass von ihm die Riesenzellen beim Ziesel im lebenden Zustande nicht beobachtet sind. Er stützt sich also hierbei nicht auf eine objective Beobachtung. Als Beweis für die Richtigkeit seiner Meinung bringt er nur die Thatsache, dass sich in den Präparaten an den Riesenzellen oft feine Ausläufer und Fortsätze finden, welche sich in die Gewebslücken hinein erstrecken, und dass man oft Bilder trifft, welche nur als eine Vermehrung der Riesenzellen durch directe Theilung aufzufassen sind.

Dass eine zwingende Nothwendigkeit nicht vorliegt, die Befunde in den Präparaten gerade in diesem Sinne auszulegen, und dass auch andere Erklärungsmöglichkeiten hierbei herangezogen werden können, hat schon Weigert [1]) gezeigt.

Er bezweifelt die Deutung der feinen, franzenförmigen Fortsätze der Riesenzellen als bewegliche Zellausläufer und führt dagegen die Thatsache an, dass die sicher amöboiden Leukocyten bei den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden, die eine Fixirung der lebenden Elemente nicht gestatten, keine Fortsätze zeigen, während an den Riesenzellen solche vorhanden sind. Die Bacillen, welche sich in den Riesenzellen gegenüber den anderen Zellen in grösserer Anzahl finden, können nach ihm auch durch Vermehrung reichlich geworden sein.

[1]) Fortschritte der Med., 1888, p. 889 sqq.

Dass den Riesenzellen, und zwar hauptsächlich den um grössere in den Organismus eingeführte Fremdkörper sich bildenden, die Fähigkeit, unter Umständen Bewegungen auszuführen, nicht abgestritten werden kann, dafür finden wir in der Literatur mehrfache, an der lebenden Zelle angestellte Beobachtungen verzeichnet.

So sah einmal Langhans [1]) bei seinen Untersuchungen über die Resorption von Blutextravasaten, dass die Riesenzellen, welche dem Blutkuchen auflagen und die Resorption desselben bewirkten, in Zerzupfungspräparaten lebhafte Formveränderungen erkennen liessen, und bildete eine Riesenzelle in zwei verschiedenen, von ihm beobachteten Stadien ihrer Bewegungen ab. Aehnliche Beobachtungen machten an Riesenzellen, die unter anderen Verhältnissen auftraten, Lieberkühn [2]), Rusticky [3]), Arnold. [4])

Eine weitere Notiz über Formveränderungen von Riesenzellen liefert Friedländer. [5]) Derselbe fand bei der frischen Untersuchung von Lupusgewebe in Serum, an den darin isolirten Riesenzellen „deutliche, allerdings ziemlich träge Gestaltsveränderungen analog den amöboiden Bewegungen“ und fasst sie deshalb im Gegensatz zu Hering, Lang u. A., welche sie als Gerinnungsproducte oder Conglomerate absterbender Zellen ansprechen, als lebendige, typische Zellen auf.

Laulanié [6]) untersuchte die Riesenzellen, welche sich nach der Injection von Lycopodiumpulver in die Bauchhöhle von Kaninchen im Mesenterium gebildet hatten, im lebenden Zustande, konnte jedoch keine Beweglichkeit an denselben constatiren. Auch wenn er sie elektrisch reizte, blieben sie unbeweglich. Laulanié betont jedoch, dass man aus diesem Verhalten nicht folgern darf, dass die Riesenzellen überhaupt jeglicher Erregbarkeit und Lebensfähigkeit entkleidet sind; vielmehr gehe aus ihrem Verhalten gegen Färbungsmittel hervor, dass ihr Protoplasma den Charakter des lebenden Protoplasmas besitze.

Die Untersuchungen, welche ich selbst anstellte, um die Frage der Beweglichkeit der Riesenzellen der Entscheidung näher zu bringen, lieferten nur ein negatives Resultat. Wie aus den mitgetheilten Versuchsprotocollen hervorgeht, sah ich in den frischen, bei Körperwärme gehaltenen Präparaten aus Milz und Lebersaft der tuberkulösen Zieselmäuse häufig genug und mit hinreichender Deutlichkeit Bewegungserscheinungen an den kleineren und grösseren Leukocyten, welche sich

---

[1]) Virch. Arch., Bd. 49, S. 103.

[2]) Ueber Bewegungserscheinungen thierischer Zellen. Marburg-Leipzig 1870.

[3]) Virch. Arch., Bd. 59, S. 202.

[4]) Archiv f. mikrosk. Anat., Bd. XXX, 1887, S. 205.

[5]) Virch. Arch., Bd. 60, S. 22.

[6]) Étude critique et expér. sur les cellules géantes norm. et path. Thèse. Paris 1888.

durch das Ausstrecken und Wiedereinziehen feiner Fortsätze oder auch durch gröbere, mehr den ganzen Körper der Zelle betreffende Formveränderungen documentirten. Die grossen Epithelioidzellen und die Riesenzellen zeigten jedoch auch bei länger ausgedehnter Beobachtung keine Veränderungen an ihren vielfach unregelmässigen und mit Protoplasmafortsätzen versehenen Randcontouren. Auch war eine Verschiebung der im Innern der Riesenzelle gelagerten Kerne und der eigenthümlichen, gelben, glänzenden Körper, welche ich übrigens, entgegen der Angabe von Stschastny, auch an diesen ungefärbten Präparaten sehr klar und scharf begrenzt erblicken konnte, niemals zu bemerken. Freilich ist die Zahl meiner Beobachtungen an den lebenden Riesenzellen keine sehr grosse, denn es bringt die Art der Untersuchung mit sich, dass man, wenn man mit genügender Sorgfalt und über längere Zeit hin beobachten will, immer nur einige Riesenzellen von einem Ziesel auf ihre Beweglichkeit prüfen kann. Aber wenn ich auch noch auf eine grössere Reihe von Beobachtungen hinsichtlich dieses Punktes blicken könnte, welche zu dem gleichen Resultat geführt hätten, so würde ich es doch nicht für angebracht halten, auf Grund desselben ein bestimmtes Urtheil in der Richtung abzugeben, dass eine active Bewegungsfähigkeit der Riesenzellen überhaupt ausgeschlossen sei.

Ich beschränke mich deshalb darauf, die von mir beobachteten Befunde zu registriren und festzustellen, dass die Annahme einer amöboiden Bewegung der Riesenzellen und ihrer Fähigkeit, sich durch Theilung in eine oder mehrere Tochterriesenzellen zu vermehren, für die Tuberkulose als keineswegs sicher bewiesen betrachtet werden muss.

Halte ich auch aus anderen Gründen die Vorstellung für gerechtfertigt, dass die Riesenzellen bei der Tuberkulose der Zieselmäuse meist lebensfähige Gebilde sind, deren weichem und nachgiebigem Protoplasma auch eine gewisse Contractilität zukommen kann, so glaube ich doch auf Grund meiner Untersuchungen an den lebenden Zellen die Behauptung mit gutem Gewissen vertreten zu können, dass von einer lebhaften amöboiden Beweglichkeit, welche etwa derjenigen der kleinen Leukocyten an Intensität gleich käme, bei den Riesenzellen der Ziesel nicht die Rede sein kann.

Als zweiten und wichtigsten Beweis dafür, dass die Riesenzellen und auch die epithelioiden Zellen bei der Tuberkulose als Phagocyten thätig sind, führt Metschnikoff die Beobachtung an, dass beim Ziesel die Tuberkelbacillen, welche sich in den Epithelioid- und Riesenzellen (nicht selten im Innern grösserer Vacuolen der letzteren) befinden, eigenthümliche Veränderungen sowohl hinsichtlich ihrer Färbbarkeit als auch ihrer äusseren Form aufweisen, die durch die Thätigkeit der Zellen hervorgerufen sein sollen.

Einmal verlieren die Tuberkelbacillen die Fähigkeit, den zu ihrer

Färbung benutzten Farbstoff festzuhalten; sie färben sich entweder blass oder in der Gegenfarbe, bei Carbolfuchsin-Methylenblaufärbung blau. Dann aber, und zwar häufiger, zeigen sie abnorme Verdickungen und Bildung von kapselartigen Hüllen. Die Bacillen im Innern derselben werden schmäler, färben sich nicht mehr gut oder überhaupt nicht. Schliesslich verschwinden die Bacillen vollständig, die Hüllen bleiben jedoch, zeigen scharfe Begrenzung, einen gelblichen Farbenton und leichten Glanz. Noch später backen sie zu „bernsteinähnlichen" Klumpen zusammen, an denen nichts mehr von ihrer früheren Zusammensetzung zu sehen ist.

Wie weit stimmen mit diesen Befunden Metschnikoff's meine Beobachtungen überein?

Was zunächst die schwach oder in der Gegenfarbe gefärbten Tuberkelbacillen in den Organen der mit Reinculturen geimpften Ziesel anbetrifft, so ist mir die Auffindung von blau gefärbten Tuberkelbacillen in Trockenpräparaten und Schnitten, welche mit Carbolfuchsin und Methylenblau doppelt gefärbt waren, nicht mit genügender Sicherheit gelungen. Nur selten traf ich einmal einen blasser gefärbten Bacillus an. Ich messe jedoch diesen Befunden ebenso wie Metschnikoff keine besondere Bedeutung bei.

Es ist ja bekannt, dass Bakterien in Culturen vielfach schon frühzeitig absterben und Degenerationsprocessen unterliegen, welche sich dadurch documentiren, dass die Bakterien die Fähigkeit einbüssen, sich mit den Farbstoffen, die gewöhnlich zu ihrer Färbung verwendet werden, so intensiv wie die normalen Mikroorganismen oder sich überhaupt zu färben. Bei Milzbrand ist eine derartige mangelhafte Färbbarkeit der Bacillen in Culturen, die nur einige Tage alt sind, schon häufig anzutreffen. Ebenso steht auch die Thatsache fest, dass sich in Reinculturen von Tuberkelbacillen immer einzelne Bacillen finden, welche sich — bei Färbung mit Fuchsin und Methylenblau — nur blassroth oder gar bläulich färben, und ich konnte mich auch bei der mikroskopischen Untersuchung der zu den Injectionen verwendeten Reinculturen von diesem Verhalten der Bacillen, welches auch Metschnikoff an dem gleichen Objecte constatirte, überzeugen.

Hielt ich kleine Schüppchen von Reinculturen der Säugethiertuberkulose lange Zeit in sterilisirtem Wasser oder sterilisirter physiologischer Kochsalzlösung bei Brüttemperatur, so fanden sich solche blassroth oder blau gefärbte Tuberkelbacillen noch häufiger.

Das Hauptaugenmerk musste sich also auf das Vorkommen der zweiten von Metschnikoff beschriebenen Form von Degenerationen, auf die Umwandlung der Tuberkelbacillen in gelbe wurstförmige Körper, richten.

Hinsichtlich dieser Formationen habe ich nun, besonders bei der Untersuchung von Schnittpräparaten sowohl bei den mit Säugethier-

tuberkulose als auch bei den mit Hühnertuberkulose geimpften Zieseln recht häufig ganz ähnliche Bilder zu sehen bekommen, wie sie Metschnikoff auf seinen Tafeln mehrfach gezeichnet hat, und meine Beobachtungen harmoniren mit seinen Schilderungen grösstentheils in ganz vortrefflicher Weise. Indem ich bezüglich des Auftretens der Körper in den Organen der Säugethiertuberkulose- und Hühnertuberkulose-Ziesel, der Häufigkeit ihres Vorkommens und ihres Verhältnisses zu den epithelioiden Zellen und Riesenzellen auf die in den Versuchsprotocollen mitgetheilten Angaben verweise, möchte ich hier auf die Structur derselben und die Art ihrer Bildung noch genauer eingehen.

Als erstes Stadium des Umwandlungsprocesses der Tuberkelbacillen sieht man an den in den Epithelioid- und Riesenzellen liegenden Tuberkelbacillen bisweilen einen hellen Saum, später tritt derselbe schärfer hervor und der Bacillus ist überall von einer deutlichen Kapsel umgeben, welche häufig einen nur leicht gelblichen Ton annimmt.

Einige Male habe ich jedoch auch einen Tuberkelbacillus gesehen, bei welchem eine Hülle nicht im ganzen Umfange desselben sich gebildet hatte, sondern nur das eine Ende bis ungefähr zur Mitte des Bacillus von einer solchen umfasst war (Taf. XII Fig. 1). Es kann hierbei jedoch auch die Möglichkeit vorliegen, dass es sich um zwei hintereinander gelagerte Bacillen handelte, von denen der eine mit einer Hülle bekleidet war, während um den anderen eine solche nicht gebildet worden war.

Die Kapseln um die Tuberkelbacillen erscheinen theils graublau, bei Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin, theils in der ihnen, wie die ungefärbten Präparate darthun, eigenthümlichen, gelblich glänzenden Farbe. Die Form der Körper ist von Metschnikoff mit der Bezeichnung wurstförmig recht gut geschildert. Jedoch ist auch manchmal an einem Ende der Körper, in anderen Fällen an beiden eine Aufquellung oder Auftreibung vorhanden, und man kann die entstandenen Gebilde dann am ersten mit zierlichen kurzen Trommelschlägeln oder Hanteln vergleichen.

Die Bacillen in der Kapsel zeigen bisweilen noch eine deutliche Färbung, meist ist aber von einer solchen nichts zu sehen. Man beobachtet dann entweder in der Länge und Dicke vergrösserte, durch Hämatoxylin grau oder blaugrau gefärbte Stäbchen, welche keine Andeutung eines Bacillus im Innern zeigen (Fig. 6 *b*), oder diesen der Gestalt nach ähnliche, leicht gelblich gefärbte Körper (Fig. 11 *c d*), in welchen oft noch deutlich die Contouren eines Stäbchens in Gestalt eines feinen, theils schwarz erscheinenden, theils wenig bemerkbaren Striches erkennbar sind. (Fig. 9 *a*.) Eine Seltenheit sind vergrösserte dicke Stäbchen mit farblosem Innern, welche eine rosa gefärbte Membran besitzen.

In den fortgeschritteneren Stadien präsentiren sich die Ränder der gelben Körper nicht immer in scharfer glatter Begrenzung, sondern

zeigen Unregelmässigkeiten der Grenzlinien und sehen an einzelnen Stellen wie angenagt aus.

Sind in einer Riesenzelle eine Anzahl der erwähnten gelblichen Körper angesammelt, so zeichnen sich die Contouren derselben oft nicht mehr deutlich voneinander ab, die einzelnen Exemplare sintern zu kleinen gelblichen Klumpen zusammen und bilden Conglomerate, an deren Rand noch häufig die solche Massen zusammensetzenden Körper deutlich erkennbar sind (Fig. 5 *a*).

Schliesslich geht die Zusammenschmelzung so weit, dass eine mehr weniger unregelmässig gestaltete, gelbe Masse resultirt, von welcher man, falls nicht die Vorstadien derselben zur Beobachtung gekommen wären, nie behaupten würde, dass ihre Entstehung auf den eben geschilderten Vorgang zurückzuführen sei.

Aber wenn man auch mit dem Entwicklungshergang genau vertraut ist, so kann es doch in vielen Fällen unmöglich werden, eine Entscheidung darüber abzugeben, ob es sich bei den gelben Massen, die man in einer Riesenzelle oder auch in einer Epithelioidzelle des Präparates vor sich sieht, um veränderte Tuberkelbacillen handelt oder ob nicht vielmehr Pigmentklümpchen und -schollen vorliegen.

Denn einerseits zeigt auch unter normalen Verhältnissen z. B. die Milz einen mehr oder minder grossen Reichthum an gelbem, häufig in Zellen eingeschlossenem Pigment, andererseits weisen die in den tuberkulösen Knötchen der Leber und Milz bei den Zieseln vorhandenen rothen Blutkörperchen, welche zwischen den eigentlichen Tuberkelelementen eingesprengt liegen, darauf hin, dass die in späteren Stadien innerhalb der Tuberkelzellen auftretenden Pigmente durch einen Zerfall dieser Blutkörperchen entstanden sein können.

Die Zerstörung der rothen Blutkörperchen kann ja auf der Wirkung einer von den Tuberkelbacillen gebildeten toxischen Substanz beruhen. Es sprechen zu Gunsten dieser Annahme die Untersuchungen von A. Maffucci[1]), welcher nach Injection von sterilisirten Culturen der Säugethiertuberkulose fand, dass das in den Bacillen enthaltene Gift eine zerstörende Wirkung auf die roten Blutkörperchen ausübte und bei den Meerschweinchen, die nicht an Marasmus schon bald nach der Impfung eingingen, zur Bildung von mehr oder minder reichlichen Mengen von Blutpigment, vorzugsweise in der Milz führte.

Eine solche Entstehung aus zerfallenen rothen Blutkörperchen möchte ich auf Grund meiner Beobachtungen besonders für die in den späteren Stadien der Hühnertuberkulose bei den Zieseln auftretenden gelben Pigmentklumpen annehmen.

---

[1]) Ueber die Wirkung der reinen sterilen Culturen des Tuberkelbacillus. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat., 1890, Nr. 26. Citirt nach Baumgarten's Bericht, 1890, S. 273, und Zeitschr. für Hygiene u. Infectionskr., Bd. 11, S. 476.

Um die Natur dieser Pigmente aufzuklären und speciell um darzulegen, dass es sich um eisenhaltige Pigmente (Hämosiderine) handelte, versuchte ich selbstverständlich die für den Nachweis derselben angegebenen Methoden durch Behandlung der mikroskopischen Präparate mit Ferrocyankalium und Salzsäure (Perls), sowie mit Schwefelammonium (Quincke). Bei der Mehrzahl der Pigmentkörner fiel die Eisenreaction positiv aus, nur an einzelnen Klümpchen war die entsprechende, charakteristische Blau- bezüglich Schwarzfärbung nach der Anwendung der Reagentien nicht eingetreten; ein Umstand, der jedoch nicht dagegen spricht, dass es sich doch um eisenhaltiges Pigment handelt, denn die Reaction ist bekanntlich in gewissen Stadien der Pigmentbildung oft nicht zu erzielen.

Höchst interessante und bemerkenswerthe Resultate ergaben sich, als ich auch auf diejenigen Schnittpräparate der tuberkulösen Zieselorgane, welche noch kein oder nur spärliches klumpiges oder scholliges Pigment zeigten, die Reactionen mit Schwefelammonium und mit Ferrocyankalium und Salzsäure anwendete.

Es färbten sich nämlich dann bei der letzteren Behandlungsmethode die in den Zellen liegenden wurstförmigen Körper zartblau und bei der ersteren meist intensiv schwarz. Aus diesem Verhalten geht also hervor, dass die zu gelben Körpern umgewandelten Tuberkelbacillen eine Substanz enthalten, welche mit den üblichen Reagentien die Eisenreaction giebt.

Erwähnen will ich ferner noch, dass auch die Tuberkelelemente selbst bei der Anstellung der Eisenreactionen sich von den umgebenden Zellen durch eine diffuse leicht bläuliche resp. graue Farbe deutlich abhoben.

In einzelnen Fällen waren jedoch auch die Epithelioid- bezüglich Riesenzellen ebenso farblos wie die übrigen Zellelemente und enthielten einen oder mehrere deutlich in der charakteristischen Farbe gefärbte Körper. Man konnte sich hierbei des Eindrucks nicht erwehren, als wäre sämmtliche, sonst diffus in der Zelle vertheilte und jedenfalls nur äusserst geringe Mengen von Eisen enthaltende Substanz in dem Körper concentrirt.

Die Methode der Darstellung der umgewandelten Tuberkelbacillen besonders mit Schwefelammonium gewährte für den Nachweis derselben in den Geweben ganz ausserordentliche Vortheile.

Es gelang mir mit derselben in Zieselorganen, in welchen ich zuerst vergeblich nach den gelben Degenerationen gesucht hatte, häufig doch einige Exemplare nachzuweisen und in anderen Fällen, welche nur ganz vereinzelte gezeigt hatten, eine unerwartet grosse Anzahl zu Gesicht zu bringen. Die schwarzen Körper springen geradezu in die Augen.

Um das Verhältniss der Körper zu den Zellen zu studiren, liess

ich auf die Behandlung der Schnitte mit Schwefelammonium eine Kernfärbung mit verdünntem Carbolfuchsin nachfolgen, worauf das Ausziehen der Farbe in absolutem Alcohol, dem ein Tropfen 5% Essigsäure zugesetzt war, vorgenommen wurde. Wenn der gewünschte Grad der Differenzirung der Kerne erreicht war, wurden die Schnitte in Origanumöl übertragen.

Uebrigens lässt sich auch die vorzügliche KÜHNE'sche, von BORREL beschriebene Methode mit der Schwefelammoniumbehandlung verbinden. Man kann dabei das Schwefelammonium entweder nach der Hämatoxylinfärbung anwenden oder nachdem das Carbolfuchsin aus den Geweben durch den Alcohol absol. ausgezogen ist.

Bei der Schwefelammoniumfärbung werden die Umwandlungsproducte der Tuberkelbacillen nicht immer gleichmässig schwarz gefärbt; einzelne, und es scheinen dies die Anfangsstadien zu sein, haben eine bräunliche Farbe oder sind noch gelblich gefärbt und zeigen nur schwarze Körner an den Polen oder auch innerhalb ihres länglichen Körpers (Fig. 3). In einigen Fällen sieht man auch gut ausgebildete, schwarz gefärbte Körper, an deren einem Ende ein dünnes, blasses, gelbliches Stäbchen aufsitzt. Was die Beziehung der beschriebenen Körper zu den Zellen anbetrifft, so lagen dieselben meist einzeln hie und da in epithelioiden Zellen (Fig. 2, 3), sehr häufig waren sie jedoch in den Riesenzellen anzutreffen (Fig. 7, 8).

An einzelnen Schnitten schien dies allerdings nicht der Fall zu sein, die Riesenzellen zeigten weder Bacillen noch Degenerationen in ihrem Innern. An Serienschnitten konnte man aber oft ein und dieselbe Riesenzelle durch mehrere Schnitte hindurch verfolgen und dabei constatiren, dass sie zwar in einzelnen Schnittebenen das eben erwähnte Bild darbot, in anderen aber reichlich mit Bacillen resp. Degenerationen versehen war.

In einigen Fällen war es durchaus nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob die gelben Körper im Innern einer Zelle sich befanden oder nicht, ja ich bemerkte sehr selten auch anscheinend ganz freiliegende, doch muss ich hierbei die Möglichkeit offen lassen, dass dieselben früher von einer Zelle umschlossen wurden, welche dann dem Untergang verfallen war.

Schliesslich will ich noch hinsichtlich der Häufigkeit des Vorkommens der umgewandelten Tuberkelbacillen bemerken, dass ich sie in einzelnen Fällen verhältnissmässig zahlreich bei den mit Säugethiertuberkulose geimpften Zieseln beobachtete. War allerdings in den späteren Stadien des Processes schon eine lebhafte Vermehrung der Bacillen eingetreten und zeigte sich schon die deletäre Wirkung derselben in ausgeprägter Weise an den Zellen, so erschienen die gelben Körper an Zahl verringert.

Bei den mit Hühnertuberkulose geimpften Zieseln kamen sie nur in

geringer Menge vor, freilich war auch bei diesen die Anzahl der in den tuberkulösen Knötchen gefundenen Bacillen überhaupt nicht gross.

Auffallend war mir besonders die Beobachtung, dass bei der Hühnertuberkulose der Ziesel, auch wenn verhältnissmässig lange Zeit nach der Infection verflossen war, nur selten die Umwandlungsproducte der Tuberkelbacillen gefunden wurden, während noch einzelne gut gefärbte und, wie ich durch die Cultur zeigen konnte, auch entwicklungsfähige Tuberkelbacillen in den Organen vorhanden waren. So liessen sich z. B. aus der Leber des 100 Tage nach der Impfung mit Hühnertuberkulosebacillen getödteten Ziesels XI mit Leichtigkeit auf Glycerinagar die Bacillen wieder in Reincultur züchten. Der Umstand, dass aus den aufgebrachten Leberstückchen schon nach drei Wochen erkennbare Colonieen der Tuberkelbacillen gewachsen waren, ist meines Erachtens ein Anzeiger dafür, dass die Anzahl der noch entwicklungsfähigen Tuberkelbacillen in der Leber dieses Ziesels nicht eine kleine war. Leider habe ich aus äusseren Gründen nicht auch die beiden letzten Ziesel des Hühnertuberkuloseversuchs in entsprechender Weise durch Culturversuche daraufhin untersuchen können, ob noch entwicklungsfähige Tuberkelbacillen in den Organen sich fanden.

Für die Beurtheilung der phagocytären Thätigkeit der Zellen bei der Tuberkulose scheint mir der Befund, welchen der oben erwähnte Ziesel XI darbot, nicht unwichtig zu sein.

Man muss sich doch gerade im Hinblick auf die Theorie Metschnikoff's die Frage vorlegen, warum zeigen die Zellen dieses Ziesels nicht ihre phagocytäre Kraft gegenüber den in den tuberkulösen Knötchen liegenden Bacillen? Weshalb werden nicht die verhältnissmässig wenig zahlreichen Bacillen von ihnen rasch vernichtet und in gelbe Körper verwandelt? Es liegen doch die Chancen für einen Sieg der Zellen anscheinend sehr günstig.

Nach meiner Meinung kann die Erklärung des refractären Verhaltens der Zieselmäuse gegenüber den Bacillen der Hühnertuberkulose durch rein phagocytäre Vorgänge nicht völlig befriedigen. Wir können uns eher vorstellen, dass das Gewebe der Ziesel unter gewöhnlichen Verhältnissen einen ungünstigen Nährboden für das Wachsthum der Hühnertuberkulosebacillen darstellt, dass deshalb in ihm die Bacillen nicht zur Weiterentwicklung gelangen. Sie halten sich jedoch verhältnissmässig lange Zeit lebensfähig, auch wenn sie, wie man aus den Präparaten entnehmen muss, in den Zellen eingeschlossen gewesen sind, und gehen nur allmählich zu Grunde. Ein Theil der Bacillen, deren Protoplasma vielleicht günstige Bedingungen für eine Aufquellung und für die Durchtränkung mit den Substanzen der Zelle bietet, wird in die beschriebenen Körper verwandelt, ein anderer und grösserer Theil stirbt ab, ohne dass man an seiner Stelle die eigenthümlichen Degenerationsformen vorfindet.

Ich bin mir wohl bewusst, dass dies keine Erklärung des Processes, welcher in den Organen der tuberkulösen Ziesel spielt, ist, sondern nur eine Umschreibung für Vorgänge, von welchen wir noch wenig wissen.

Die Bacillen der Säugethiertuberkulose repräsentiren für die Zieselmäuse ein sehr virulentes Infectionsmaterial. Doch sterben ebenfalls in den Geweben eine Anzahl Bacillen ab, und zwar anscheinend die von Anfang an wenig widerstandsfähigen. Die Degenerationen finden sich dann in den Epithelioid- und Riesenzellen der Milz und Leber; in den gleichen Zellen der Lungenknötchen, welche allerdings in ausgesprochener Weise nur bei den letzten Zieseln dieses Versuchs ausgebildet waren, habe ich nicht mit genügender Sicherheit die gelben Körper gesehen.

Mit anderen Worten: Die Eigenschaft, die Tuberkelbacillen in der beschriebenen Weise umzuwandeln, kommt nach meinen Beobachtungen nicht den Epithelioid- und Riesenzellen in universeller Beziehung zu, sondern vorzugsweise den in der Milz, Leber und auch in den Lymphdrüsen sich bildenden Zellen dieser Kategorie.

Es zeigen sich die Degenerationsformen der Bacillen vorzugsweise in der Milz, Leber und den Drüsen, d. h. denjenigen Organen, in welche nach der Injection in die Bauchhöhle die Bacillen sich sehr bald ansiedeln und woselbst sie lange festgehalten werden.

Ziehe ich die mitgetheilten Beobachtungen zu einer Beurtheilung der Entstehung und Bedeutung der gelben wurstförmigen Körper, welche man in den Epithelioid- und Riesenzellen beim Ziesel findet, zusammen, so muss ich auf Grund derselben die Ansicht vertreten, dass es sich unzweifelhaft um Degenerationserscheinungen und Umwandlungsproducte der Tuberkelbacillen selbst handelt.

Diese Körper haben eine gewisse Aehnlichkeit mit Hüllenbildungen um die Tuberkelbacillen, welche ich bei der Impftuberkulose der Hamster sah, und ich neigte auch früher der Ansicht zu, die Genese beider Gebilde sei auf einen völlig gleichen Process zurückzuführen, doch bin ich jetzt der Meinung, dass es sich bei den in Hamsterorganen um Tuberkelbacillen entstehenden Hüllen, über welche ich in einer folgenden Mittheilung berichten werde, ebenso wie bei den Kalkkörperchen, welche von Metschnikoff [1]) in den Organen eines algerischen Nagers (Meriones Shawi) als Hülle der Tuberkelbacillen beschrieben und als Ausdruck einer durch den Zelleinfluss hervorgerufenen Degeneration der Bacillen aufgefasst werden, um einen Vorgang handelt, der mit dem bei der Zieseltuberkulose an den Tuberkelbacillen vor sich gehenden nicht identisch ist.

Ferner habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass die Umwandlung der Tuberkelbacillen in gelbe Körper beim Ziesel ausschliesslich durch

[1]) Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892, S. 194.

die Thätigkeit der Zellen zu Stande gebracht wird. Doch fasse ich die Hülle, welche um den Tuberkelbacillus auftritt, nicht als den Ausdruck einer activen, für den Schutz des Bacillus bestimmten Secretion auf, sondern glaube, dass dieselbe auf einer Quellung der vorher zu Grunde gegangenen Tuberkelbacillen beruht.

Es ist einerseits dafür, dass ein wirklicher Kampf zwischen kräftigen und lebenden Bacillen und den Epithelioid- und Riesenzellen stattfindet, der dazu führt, dass die in den Zellen liegenden Bacillen sämmtlich, oder wenigstens zum grossen Theil durch die Thätigkeit der Zellen direct vernichtet werden, meines Erachtens kein stricter Beweis zu erbringen. Andererseits ist die Auffassung, dass die einer derartigen Umwandlung unterliegenden Tuberkelbacillen entweder schon vorher abgestorben oder so debil sind, dass sie in den Zellen bald zu Grunde gehen, keinesfalls zu bestreiten; sie wird vielmehr durch die mitgetheilten Befunde nahegelegt und gerechtfertigt.

Um der Frage, ob sich vielleicht aus künstlich abgetödteten Bacillen gleichfalls derartige Körper, wie sie bei den Zieseln beobachtet wurden, bilden könnten, experimentell näher zu treten, injicirte ich Zieselmäusen sterilisirte Culturen.

Versuch I.

15. VIII. 93. Von der Reincultur der Säugethiertuberkulose, welche am 11. VIII. zu den Thierimpfungen verwendet war, wird eine frische Suspension angefertigt und diese an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im Dampfapparat sterilisirt (einmal 1 Stunde, dann $^3/_4$ Stunde). Einem Ziesel werden 0,5 ccm der Suspension intraabdominell injicirt.

Das Thier wird am 12. X. 93, weil es sich nicht mehr bewegen konnte, getödtet. Abmagerung ist nicht vorhanden. Bei der Obduction werden keine auffallenden Veränderungen am Netz oder den Organen gefunden.

Mikroskopisch zeigt nur das Netz kleine, aus polynucleären Leukocyten und Epithelioidzellen zusammengesetzte Knötchen mit vereinzelten gut gefärbten Bacillen.

In einigen Epithelioidzellen finden sich zwar längliche und runde gelbliche Körper, doch entsprechen diese nicht umgewandelten Tuberkelbacillen. Auch durch die Eisenreaction ist kein näherer Aufschluss zu gewinnen. In der Milz und Leber sind keine Knötchen bemerkbar.

Versuch II.

15. VIII. 93. Von der zu den früheren Impfungen benutzten Hühnertuberkulosecultur wird eine dichte Suspension angefertigt und sterilisirt.

Einem Ziesel werden 0,3 ccm davon intraabdominell injicirt. Das Thier stirbt am 9. XI. 93. Leider haben sich sofort die mit im Käfig befindlichen Ziesel über den Leichnam hergemacht und die Bauchorgane grösstentheils herausgefressen. In den übriggelassenen Leberstückchen werden ganz vereinzelte körnige Tuberkelbacillen gefunden. Gequollene Bacillen oder gelbe Körper sind nicht mit Sicherheit festzustellen.

Aus Versuch I wenigstens geht also soviel hervor, dass keine deutliche Hüllenbildung oder Veränderung an den Bacillenleibern beobachtet worden ist.

Freilich ist zu bedenken, dass derartige Versuchsbedingungen ganz andere Verhältnisse darbieten, als sie bei dem natürlichen Absterben der Bacillen vorkommen. Bei diesem Versuch handelt es sich um Bacillen, welche eine stark eingreifende Veränderung durch das Kochen im Dampf, wobei das eiweisshaltige Protoplasma der Bacillen zur Gerinnung gebracht wird, erlitten haben und man kann sich vorstellen, dass gerade durch eine solche Procedur die Bacillensubstanz in einen Zustand übergeführt wird, welcher die Aufquellung derselben und die Umwandlung in eine gelbliche, glänzende Masse unmöglich macht.

Es bleibt noch übrig, die Resultate, welche die Untersuchung der Organe anderer Thiere und der Lupusfälle hinsichtlich der Beziehung der Riesenzellen zu den Tuberkelbacillen ergab, aufzuführen. Ich beschränke mich hierbei auf die Hervorhebung der hauptsächlichsten Befunde.

Bei drei Kaninchen, welche mit einer äusserst geringen Menge einer Reincultur von Säugethiertuberkulose in die vordere Augenkammer geimpft worden waren, habe ich in den Lymphdrüsen, welche gewöhnlich Riesenzellen enthielten, ähnliche gelbe Körper, wie in den Riesenzellen der Ziesel nie gesehen, obgleich bei zwei Thieren längere Zeit nach der Infection verflossen war, in dem einen Fall 74, im anderen 96 Tage.

Die Untersuchung der Drüsen von den in die vordere Kammer geimpften Kaninchen hatte ich deswegen unternommen, weil gerade Metschnikoff für das Studium der Entartungsvorgänge an den Tuberkelbacillen dieses Material empfohlen hatte. Doch war ich nicht so glücklich wie Metschnikoff, welcher, allerdings auch selten, die Bildung wurstförmiger Körper an solchem Material constatirte. — Freilich arbeitete ich mit Culturen von Säugethiertuberkulose, Versuche mit Ueberimpfung von Hühnertuberkulose in die Augenkammer von Kaninchen habe ich damals nicht angestellt.

Auch in Riesenzellen, welche nach Injection von Reinculturen der Säugethiertuberkulose, die der Wirkung von Jodoform ausgesetzt worden waren, bei einem Kaninchen auftraten, konnte ich keine Degeneration an den Bacillen bemerken.

Das Kaninchen war subcutan geimpft mit Reincultur, welche sieben Tage lang mit Jodoform bestreut im Brütschrank verweilt hatte. Es wurde nach sechs Monaten getödtet und zeigte unter der Haut an der Impfstelle einen mit gelblichen, breiartigen Massen gefüllten Abscess. Ausserdem war in der Leber und der Lunge je ein kleines Knötchen vorhanden. Die Milz war nicht vergrössert. In Schnitten durch die ziemlich dicke Wand des Abscesses waren grössere Ansammlungen von

epithelioiden Zellen zu sehen, zwischen diesen sehr viele Riesenzellen. Die Untersuchung derselben auf veränderte Bacillen hatte, wie vorbemerkt, ein negatives Resultat. Dahingegen wiesen die Riesenzellen selbst deutliche Zerfallserscheinungen auf, bis zur Bildung grosser, kernloser Schollen.

Das Knötchen in der Leber bestand aus grösseren epithelioiden Zellen und kleineren Leukocyten, die hauptsächlich am Rand lagen. Tuberkelbacillen konnte ich in diesen trotz mehrfachen Suchens nicht auffinden.

Zwei Fälle von Perlsucht, bei welchen ich wegen der bei dieser Art der Tuberkulose in grossen Mengen sich findenden Riesenzellen über Veränderung der Bacillen in denselben Genaueres zu erforschen hoffte, ergaben in dieser Beziehung kein sicheres Resultat.

Die Präparate aus dem perlsüchtigen Material, den Mesenterialdrüsen einer Kuh und der Milz eines Bullen, zeigten gleichmässig eine ausserordentlich grosse Zahl von Riesenzellen, welche Tuberkelbacillen nur in sehr geringer Zahl beherbergten, gewöhnlich nur 1—2 Stück. Dieselben hatten eine durchaus normale Gestalt und färbten sich auch kräftig mit Carbolfuchsin.

Nur in der Milz des perlsüchtigen Bullen sah ich einmal inmitten einer Riesenzelle einen kleinen, blassen Körper, welcher in einer Vacuole lag und mit den Metschnikoff'schen Degenerationen der Tuberkelbacillen eine entfernte Aehnlichkeit hatte, ein andermal in zwei Riesenzellen aus den Mesenterialdrüsen je ein glänzendes Stäbchen. Beiden Befunden lege ich aber kein Gewicht bei, da ich von einem Rest eines Tuberkelbacillus in diesen Gebilden oder von einem Zusammenhange derselben mit einem Bacillus keine Andeutungen wahrgenommen habe.

Tuberkelrieseuzellen in der Milz von Meerschweinchen durchsuchte ich ebenfalls vergeblich mit Rücksicht auf Aenderungen der Gestalt und des Färbungsverhaltens der Tuberkelbacillen.

Es stehen diese Befunde ebenfalls nicht im Einklang mit den Beobachtungen Metschnikoff's, welcher auch beim Meerschwein dieselben Stadien der Umwandlung der Bacillen in gelbe, wurstförmige Körper, nur in geringerem Maasse als beim Ziesel, sah, 36 Tage nach intraabdominaller Impfung von einer Emulsion der Milz eines tuberkulösen Kaninchens.

Auch bei weissen Mäusen, welche die Infection mit Tuberkelbacillen bekanntermaassen ausserordentlich lange Zeit aushalten, konnte ich keine Degenerationen der Bacillen constatiren.

Die Bacillen waren in der Milz dieser Thiere trotz bedeutender Schwellung des Organs oft nur in sehr geringer Menge vorhanden und lagen, soviel ich sehen konnte, nur in Leukocyten und epithelioiden Zellen. Es traten auch in der Milz grosse Zellen mit vielfach verästeltem oder gelapptem Kern auf. Doch handelte es sich hierbei nicht um Pro-

ducte der tuberkulösen Zellenwucherung und um wirkliche Tuberkelriesenzellen, sondern um Zellen, wie sie unter normalen Verhältnissen in der Milz der weissen Mäuse schon gesehen und beschrieben worden sind. Tuberkelbacillen bemerkte ich nie in ihrem Innern.

Schliesslich habe ich noch anzuführen, dass auch die spärlichen Riesenzellen, welche in den beiden von mir untersuchten excidirten Lupushautstückchen enthalten waren, keine Umwandlungserscheinungen von Tuberkelbacillen aufwiesen.

Ich fasse die hauptsächlichsten Resultate meiner Beobachtungen in folgenden Schlusssätzen noch einmal kurz zusammen:

1) Die Zieselmäuse sind für die Bacillen der Säugethiertuberkulose sehr empfänglich; sie sind relativ immun gegen die Bacillen der Hühnertuberkulose.

2) Nach Impfung mit beiden Tuberkelbacillenarten kommt es in den Organen der Thiere zur Bildung von kleinen, bei der Hühnertuberkulose manchmal nur mikroskopisch sichtbaren, Knötchen.

Dieselben entstehen in der Weise, dass zunächst eine kleine Ansammlung von Leukocyten auftritt und dann eine Wucherung der fixen Gewebszellen hinzukommt. Die Epithelioidzellen der Tuberkel entstehen theilweise aus den proliferirenden fixen Zellen, theilweise aus den grösseren Leukocyten.

3) Die Riesenzellen, welche sich ausserdem in den Tuberkeln finden, bilden sich durch Fragmentirung der Kerne unter gleichzeitigem Wachsthum des Protoplasmas der Epithelioidzellen. In einzelnen Fällen ist ihre Entstehung durch ein Zusammenfliessen mehrerer Epithelioidzellen nicht auszuschliessen.

4) Die Fähigkeit, active Bewegungen auszuführen, konnte an den lebenden Riesenzellen nicht beobachtet werden.

5) Die Epithelioidzellen und die Riesenzellen in den Organen der tuberkulösen Ziesel enthalten vielfach eigenthümliche, glänzende, wurstförmige Körper, welche mit Schwefelammonium oder Ferrocyankalium und Salzsäure die Eisenreaction geben.

6) Diese gelblichen, wurstförmigen Körper stellen durch Zellenthätigkeit veränderte Tuberkelbacillen dar.

7) Es ist nicht bewiesen, dass die Tuberkelbacillen direct durch die Thätigkeit der Zellen vernichtet werden, und dass ein Kampf der Bacillen mit den Zellen stattfindet. Die Möglichkeit, dass die Degenerationserscheinungen nur an Bacillen, die infolge anderer, nicht genauer bekannter Einflüsse, abgestorben sind, auftreten, kann nicht von der Hand gewiesen werden.

8) Bei der Untersuchung des zum Vergleich herbeigezogenen tuberkulösen Materials habe ich gleiche Umwandlungsproducte der Tuberkelbacillen nicht auffinden können.

Es ist mir zum Schluss eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Hofrath Professor Dr. Gärtner für die Anregung zu dieser Arbeit, sein stetes Interesse und seine mannigfache Unterstützung bei derselben bestens zu danken.

Herrn Dr. Rieck in Leipzig, welcher mir auf meine Bitte Perlsuchtorgane zuschickte, Herrn Dr. Bardach in Odessa, dessen liebenswürdiger Bereitwilligkeit ich einen Theil des zu den ersten Versuchen gebrauchten Zieselmaterials verdanke, sowie meinem Freunde, Herrn Kaufmann A. Bredt in Odessa, welcher den schwierigen Transport der Thiere nach Deutschland ermöglichte, bin ich gleichfalls zu Dank verpflichtet.

Literaturverzeichniss.

Arnold, Archiv für mikroskop. Anatomie, Bd. XXX, 1887.
— Virchow's Archiv, Bd. 98.
Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mykologie, 1890.
— Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. IX.
— Jahresberichte über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen, 1888.
Borrel, Annales de l'Institut Pasteur, 1893, Nr. 8.
— Annales de l'Institut Pasteur, 1894, Nr. 2.
Coppen Jones, Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1895, Nr. 1 u. 2.
Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie pathologique, 1884.
Dobroklonski, Archives de médicine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1890.
Fischel, Untersuchungen über die Morphologie und Biologie des Tuberkulose-Erregers. Wien u. Leipzig. W. Braumüller, 1893.
Flemming, Zellsubstanz, Kern und Kerntheilung, 1882.
— Virchow's Archiv, Bd. 77.
Friedlaender, Virchow's Archiv, Bd. 60.
M. Heidenhain, Kern und Protoplasma. Festschrift für A. v. Kölliker. Leipzig 1892.
Hering, Studien über Tuberkulose, 1873.
Israël, Berliner klinische Wochenschrift, 1891, Nr. 1.
Kiener, Archives de la Physiologie normale et pathol., 1880, t. VII.
Klebs, Die allgemeine Pathologie, 1889, II.
Klein, Report of Medical Officer of Local Government Board, 1889.
Koch, Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. II.

Kostenitsch u. Wolkow, Archives de médicine expérimentale et d'anat. pathologique, 1892, Nr. 6.
Kraus, Virchow's Archiv, Bd. 95.
Kühne, Anleitung zum mikroskopischen Nachweis der Bakterien im Gewebe. Leipzig 1888.
Langhans, Virchow's Archiv, Bd. 49.
Laulanié, Étude critique et expérimentale sur les cellules géantes normales et pathologiques. Thèse. Lyon 1888.
Lieberkühn, Ueber Bewegungserscheinungen thierischer Zellen. Marburg und Leipzig 1870.
Maffucci, Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten, Bd. XI, 1892.
E. Marchand, Virchow's Archiv, Bd. 93.
F. Marchand, Beiträge von Ziegler, Bd. IV, 1889.
Metschnikoff, Virchow's Archiv, Bd. 113.
— Annales de l'Institut Pasteur, 1888.
— Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation, 1892.
Nocard et Roux, Annales de l'Institut Pasteur, 1887, Nr. 24.
Pawlowsky, Annales de l'Institut Pasteur, 1892.
— Vratsch, 1889 (russisch).
L. Pfeiffer, Die Protozoen als Krankheitserreger, 1891.
Plehn, Aetiologische und klinische Malariastudien, Berlin 1890.
Ruffer, British medical Journal, 1890.
Rusticky, Virchow's Archiv, Bd. 59.
Soudakewitsch, Virchow's Archiv, Bd. 115.
Stschastny, Virchow's Archiv, Bd. 115.
— Annales de l'Institut Pasteur, 1889.
Weigert, Deutsche medicinische Wochenschrift 1885.
— Fortschritte der Medicin, 1888.
Yersin, Annales de l'Institut Pasteur, 1888.
Ziegler, Ueber die Herkunft der Tuberkelelemente. Würzburg 1875.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Gelber Körper, welcher ein Ende eines Tuberkelbacillus umfasst in einer Epithelioidzelle. Milz eines 27 Tage nach der Infection mit Säugethiertuberkulose (tuberkulöse Mäuselunge) getödteten Ziesels. Sublimathärtung. Färbung mit Hämatoxylin und Carbolfuchsin (Zeiss, Ap. 2 mm, Oc. 6).

Fig. 2. Zweikernige Epithelioidzellen mit wurstförmigen, durch Schwefelammon schwarz gefärbten Körpern (umgewandelten Tuberkelbacillen) und je einem unveränderten Tuberkelbacillus. Milz eines 32 Tage nach der Infection mit Reincultur von Säugethiertuberkulose getödteten Ziesels. Sublimathärtung. Behandlung mit Schwefelammon. Färbung mit verdünntem Carbolfuchsin. (Zeiss, Ap. 2 mm, Oc. 4.)

Fig. 3. Epithelioidzelle mit einem an einem Ende gablig getheilten Körper. (Verzweigung oder Aneinanderlagerung mehrerer Bacillen?). Aus demselben Präparat wie Fig. 2, stärkere Vergrösserung. (Zeiss, Ap. 2 mm, Oc. 8.)

Fig. 4. Kerntheilung in einer kleinen Riesenzelle. Leber eines 33 Tage nach der Infection mit Säugethiertuberkulose (tuberkulöse Mäuselunge) getödteten Ziesels. Fixirung in Flemming'scher Lösung. Färbung mit Carbolfuchsin und Gentianaviolett. (Zeiss, Ap. 2 mm, Oc. 6.)

a kleiner gelblicher Körper.

Fig. 5. Riesenzelle mit Tuberkelbacillen und gelblichen, theilweise miteinander verschmolzenen Körpern aus der Leber eines 44 Tage nach der Infection mit Säugethiertuberkulose (tuberkulöse Mäuselunge) getödteten Ziesels. Sublimathärtung. Färbung mit Hämatoxylin. Carbolfuchsin. (Zeiss, Ap. 2 mm, Oc. 6.)

a zusammengelagerte gelbliche Körper.

Fig. 6. Grosse Riesenzelle mit zahlreichen Tuberkelbacillen und theils gelblich (*a*), theils blaugrau (*b*) gefärbten Körpern aus der Milz desselben Ziesels. Gleiche Färbung. (Zeiss, Ap. 2 mm, Oc. 4.)

Fig. 7 u. 8. Riesenzellen mit Tuberkelbacillen und durch Schwefelammon schwarz gefärbten wurstförmigen Körpern. Fig. 7 aus demselben Präparat, von welchem Fig. 2 stammt. Fig. 8 aus der Milz desselben Ziesels. Behandlung mit Schwefelammon. Färbung mit Hämatoxylin und Carbolfuchsin.

Fig. 9. Gelbliche wurstförmige Körper aus der Milz eines 27 Tage nach der Infection mit Säugethiertuberkulose (tuberkulöse Mäuselunge) getödteten Ziesels. Die Beziehung der Körper (*a*) zu den Zellen nicht deutlich. Sublimathärtung. Färbung mit Hämatoxylin und Carbolfuchsin. (Zeiss, Ap. 2 mm, Oc. 6.)

a wurstförmige Körper,

b gelbe Pigmentkörnchen.

Fig. 10. Kernzerfall und Zellnekrose in der Milz eines Ziesels, der 33 Tage nach der Infection mit Säugethiertuberkulose (tuberkulöse Mäuselunge) getödtet wurde. Sublimathärtung. Färbung mit Hämatoxylin und Carbolfuchsin. (Zeiss, Ap. 2 mm, Oc. 4.)

a Rand eines Malpighi'schen Körperchens,

b zerfallene Kerne (Chromatinkörner) und freie, vielfach in Haufen zusammenliegende Tuberkelbacillen.

Fig. 11. Zerfall der Kerne einer Riesenzelle aus der Milz eines 23 Tage nach der Infection mit Reincultur von Säugethiertuberkulose gestorbenen Ziesels. Alcoholhärtung. Färbung mit Hämatoxylin und Carbolfuchsin. (ZEISS, Ap. 2 mm, Oc. 6.)

a Riesenzelle mit Tuberkelbacillen,

b zerfallene Kerne,

c 3 wurstförmige Körper,

d Epithelioidzellen mit Tuberkelbacillen und 2 wurstförmigen Körpern.

Lippert & Co. (G. Pätz'sche Buchdr.), Naumburg a/S.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4

Fig. 5.

Fig. 6.

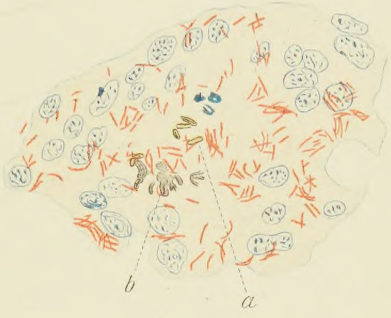

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.
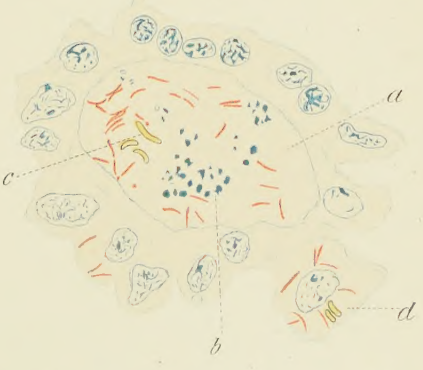
Fig. 11.